

ARCHIVOS

de la Facultad de

MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 46

Núm. 1

Marzo 2006

Originales

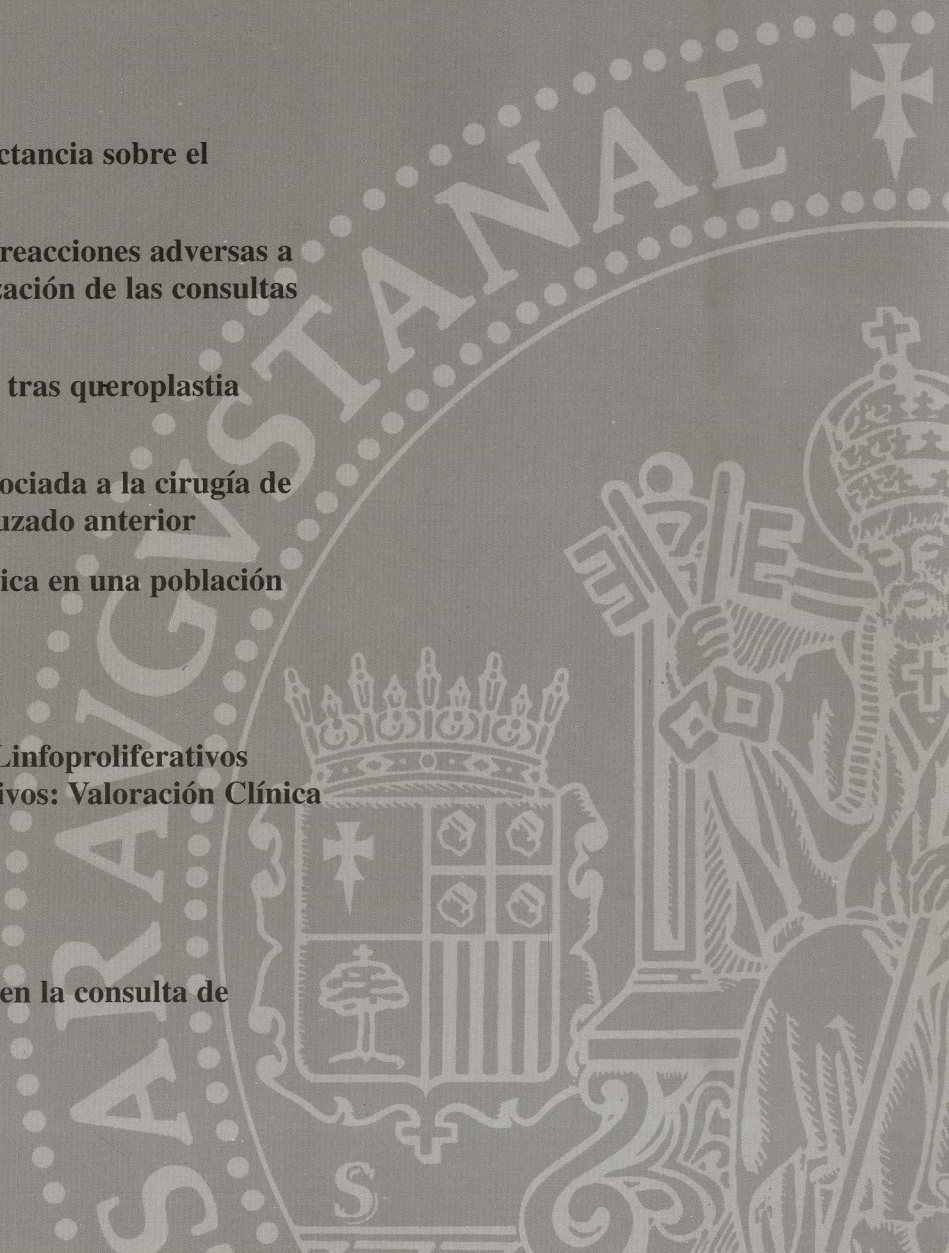
- Acción del cadmio durante la lactancia sobre el periodonto de rata
- Análisis de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos tras la informatización de las consultas de atención primaria en Aragón
- Glaucoma e hipertensión ocular tras queroplastia penetrante
- Sutura meniscal artroscópica asociada a la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior
- Niveles de colinesterasa plasmática en una población adulta sana.

Revisión

- Micosis Fungoide y Trastornos Linfoproliferativos Cutáneos Primarios CD30 positivos: Valoración Clínica

Casos clínicos

- Hemangiosarcoma de bazo
- Craneofaringioma. Diagnóstico en la consulta de Oftalmología



DIRECTORA

Begoña Martínez Jarreta

SECRETARIA

Milagros Bernal Pérez

COMITE EDITORIAL

Arturo Vera Gil

Fco. José Carapeto Márquez de Prado

José Miguel Morales Asín

Enrique Martínez Ballarín

Jorge Albareda Albareda

Jesús Escanero Marcén

Fco. Javier Suárez Pinilla

Ignacio Querol Nasarre

Adjuntos al Decano para Estudiantes

Por el Ilustre Colegio de Médicos

Miguel Ángel Lechuga Monge

Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza

CONSEJO DE REDACCIÓN

María Dolores Abós Olivares
Carlos Aibar Remón
Julia Aisa Fernández
Octavio Alda Torrubia
Juan Antonio Amiguet García
María Jesús Azanza Ruiz
Félix Barrao Comps
Máximo Bartolomé Rodríguez
Carlos Baselga Asensio
Luisa Bernad Pérez
María Milagros Bernal Pérez
Julia Blasco Oquendo
José Bueno Gómez
Manuel Bueno Sánchez
Fco. J. Carapeto Márquez de Prado
Francisco Javier Castillo García
Jesús Cebollada Muro
Pedro Cía Gómez
Antonio Clavel Parilla
Francisco Conget López
Javier Deus Fombellida
Fernando Dolado Arnal
Jesús Fernando Escanero Marcén

Asunción Escolar Castellón
Juan de Dios Escolar Castellón
Ernesto Fabre González
Ignacio Ferreira Montero
Jesús M^º Garragori Otero
Felicito García-Alvarez Alvarez
Ana Isabel García Felipe
Juan Carlos Giménez Morales
Armando Giner Soria
Virginia Gómez Aracil
Luis Ignacio Gómez López
Rafael Gómez Lus
Manuel González González
Matilde Grasa Jordán
Miguel Ángel de Gregorio Ariza
Gabriel Guillén Martínez
Martín Gutiérrez Martín
Araceli Hernández Vitoria
Francisco Honrubia López
Concepción Junquera Escribano
Francisco Javier Lanuza Giménez
Jesús Lázaro Pérez
Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón
Guillermo Marcos Aragües
Enrique Martínez Ballarín
Carmen Martínez Ciriano
Mariano Martínez Díez
Begoña Martínez Jarreta
Diana Martínez Tello
Tomás Martínez Terrer
Mariano Mateo Arrizabalaga
José M^º Miguelena Bobadilla
Antonio Millastre Benito
Consuelo Miqueo Miqueo
Francisco Morales Asín
Carlos Morales Blánquez
María José Morandeira García
José Luis Nieto Amada
José Luis Olivares López
Fco. J. Ortego Fernández de Retana
Daniel Palanca Martín
José María Pérez González
María Pilar Pérez Hiraldo
Ignacio Querol Nasarre
Feliciano Ramos Fuertes
Juan Antonio Redondo Marco

Alfonso del Río Ligorit
Luis Angel Rioja Sanz
Soledad Romero Colás
Fco. J. Romero Fernández
Emilio Rubio Calvo
María Carmen Rubio Calvo
Miguel Rubio Nacher
Ricardo Sáinz Samitier
José Carlos Salinas Payer
René Sarrat Torreguitart
Antonio Sarriá Chueca
Fernando Seral Iñigo
Dolores Serrat Moré
Blanca Sinués Porta
Francisco Javier Suárez Pinilla
Miguel Angel Suárez Pinilla
Ana Torres del Puerto
Alejandro Tres Sánchez
José Gabriel Valdivia Uria
Héctor Vallés Varela
Javier Villagrasa Compaired
José Lucio Villavieja Atance
Jaime White Orozco

Publicación cuatrimestral Copyright © Facultad de Medicina I. S. S. N.: 0558-6291 Depósito legal: Z-44-1958	Preimpresión e impresión: Navarro & Navarro Impresores	Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina	Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad, como soporte válido Ref. 88020-R
---	--	--	---

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



SUMARIO

VOLUMEN 46, NUMERO 1, MARZO DE 2006

ORIGINAL

Acción del cadmio durante la lactancia sobre el periodonto de rata

José Paulo Ribas, Ruberval A. Lopes, Miguel A. Sala, Lucia M. R. Ribas, Mathias Vitti y Simone C. H. Regalo.

Análisis de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos tras la informatización de las consultas de atención primaria en Aragón

Virginia Giménez López, Cristina Navarro Pemánan, Fco. Javier Lanuza Giménez.

Glaucoma e hipertensión ocular tras queroplastia penetrante

Rodríguez Marco, Nelson Arturo; Cristóbal Bescós, José Ángel; Chacón Vallés, Manuel; Solanas Álava, Susana; del Buey Sayas, María Ángeles; Mínguez Muro, Enrique.

Sutura meniscal artroscópica asociada a la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior

Palanca Martín, D., García-Alvarez, F., Lumbreras Virgos, R., Castro, A., García Gutierrez, C.

Niveles de colinesterasa plasmática en una población adulta sana.

JM Opla Benabarre.

REVISIÓN

Micosis Fungoide y Trastornos Linfoproliferativos Cutáneos Primarios CD30 positivos: Valoración Clínica

Inés García-Salces

CASO CLÍNICO

Hemangiosarcoma de bazo

D. Rafael Pila Pérez, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Pedro Rosales Torres, Int. Víctor Holguín Prieto, Int. Luis Felipe Alzate Giraldo.

Craneofaringioma

Diagnóstico en la consulta de Oftalmología

Nelson Arturo Rodríguez Marco, Ruth Abarzuza Cortaire, Susana Solanas Álava, Jorge Sierra Barreras, Manuel Chacón Vallés, José Ángel Cristóbal Bescós

Esta revista está subvencionada por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE
MÉDICOS DE ZARAGOZA

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



SUMMARY

VOLUME 46, NUMBER 1, MARCH 2006

ARTICLES

Effect of cadmium on rat periodontium during lactation

José Paulo Ribas, Ruberval A. Lopes, Miguel A. Sala, Lucia M. R. Ribas, Mathias Vitti y Simone C. H. Regalo.

Adverse drug reaction report analysis after computerizing primary care consultations in Aragon

Virginia Giménez López, Cristina Navarro Pemánan, Fco. Javier Lanuza Giménez.

Glaucoma and ocular hypertension after penetrating keratoplasty

Rodríguez Marco, Nelson Arturo; Cristóbal Bescós, José Ángel; Chacón Vallés, Manuel; Solanas Álava, Susana; del Buey Sayas, María Ángeles; Mínguez Muro, Enrique.

Arthroscopic meniscal suture associated with reconstruction surgery of the anterior cruciate ligament

Palanca Martín, D., García-Alvarez, F., Lumbreras Virgos, R., Castro, A., García Gutierrez, C.

Plasma cholinesterase levels in a healthy adult population

JM Opla Benabarre.

REVISIONS

Mycosis Fungoide and Primary Cutaneous Lymphoproliferative proceses CD30 positives: Clinical Evaluation

Inés García- Salces.

CLINICAL CASES

Splenic hemangiosarcoma

D. Rafael Pila Pérez, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Pedro Rosales Torres, Int. Víctor Holguin Prieto, Int. Luis Felipe Alzate Giraldo.

Craniopharyngioma

Nelson Arturo Rodríguez Marco, Ruth Abarzuza Cortaire, Susana Solanas Álava, Jorge Sierra Barreras, Manuel Chacón Vallés, José Ángel Cristóbal Bescós.

All correspondence regarding the journal should be addressed to:

Dra. Begoña Martínez Jarreta
University of Zaragoza
Faculty of Medicine
Zaragoza 50009. Spain
Tel. 976 76 16 65
Fax. 976 76 17 45

I. S. S. N.: 0558-6291

Copyright © by Facultad de Medicina de Zaragoza

Acción del cadmio durante la lactancia sobre el periodonto de rata

Effect of cadmium on rat periodontium during lactation

José Paulo Ribas¹, Ruberval A. Lopes^{2,3}, Miguel A. Sala², Lucia M. R. Ribas¹, Mathias Vitti² y Simone C. H. Regalo².

1. Departamento de Materiales Dentales y Prótesis.

2. Departamento de Morfología, Estomatología y Fisiología.

Facultad de Odontología de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Brasil.

3. Universidad de Franca, Brasil.

RESUMEN

El cadmio (Cd) afecta la salud de la población, principalmente si habita en regiones industrializadas. En el período perinatal, el organismo es particularmente susceptible a la exposición al Cd. Ya que el Cd puede ser excretado en la leche, nuestro objetivo fue estudiar el efecto sobre el periodonto del primer molar superior de rata de la exposición materna durante la lactancia a agua potable conteniendo bajos niveles de Cd (300mg/l CdCl₂). Ratas lactantes (21 días de edad) fueron sacrificadas, sus cabezas separadas y fijadas. En cortes histológicos seriados de 6 µm fueron estimados los siguientes parámetros de las fibras periodontales: volúmenes de núcleo, citoplasma y célula, relación núcleo/citoplasma y densidad numérica. El peso corporal medio fue 34,86g para el control y 18,56g para el grupo tratado. Las fibras periodontales fueron menores y más numerosas y el tejido conjuntivo más abundante. Así, el Cd induce desorganización de las fibras periodontales, indicando una acción directa sobre el periodonto, junto con retardo del desarrollo en las crías. -

PALABRAS CLAVE

Periodonto, microscopía óptica; cadmio; lactancia, morfometría, estereología.

SUMMARY

Cadmium (Cd) affects the health of people, mainly those who live in industrialized regions. The organism is particularly susceptible to Cd exposure at perinatal period. As Cd can be excreted into milk, our aims was to study the effect on rat maxillary molar periodontium after maternal exposition to drinking water containing low levels of Cd (300mg/l CdCl₂) during lactation. Lactent rats (21 day-old) were sacrificed and the heads separated, fixed and serially sectioned. In 6 µm-thick sections were estimated the following periodontal fiber parameters: nucleus, cytoplasm and cell volumes, nucleus/cytoplasm ratio and number density. Mean body weight was 34.86g for the control pups and 18.56g for the treated ones. The periodontal fibers were smaller and more numerous and the connective tissue was more abundant. Thus, Cd induced periodontal fibers disorganization, indicating a direct action on periodontium, besides retarded development in pups.

KEY WORDS

Periodontium, light microscopy; cadmium; lactation; morphometry; stereology.

INTRODUCCION

El cadmio (Cd) es un metal no esencial, al cual está expuesto el ser humano en el medio ambiente. Ocupa un lugar próximo al plomo y al arsénico en importancia toxicológica, ya que sus niveles ambientales resultan de las actividades agrícolas e industriales¹. El Cd está presente en el tabaco² y en varios alimentos, en especial vegetales, granos y cereales³, siendo peligroso por ser acumulativo. En la industria, el Cd es utilizado en procesos de galvanización, fabricación de plásticos vinílicos, fertilizantes, pigmentos, baterías de Cd/Ni, semiconductores, estabilizadores, ligas metálicas, artículos escolares, tintas y embalajes de alimentos⁴. El Cd puede ser encontrado en diversos materiales odontológicos, como pigmentos de resinas acrílicas, amalgamas de cobre, ligas ortodóncicas de soldadura de plata⁵, siendo desaconsejable su utilización⁶.

El Cd se concentra principalmente en riñones e hígado, cuya función es importante para acumular el metal por períodos prolongados, siendo su vida media biológica en el riñón humano es de más de 10 años¹. En animales de laboratorio, la exposición aguda al Cd causa inicialmente daños en hígado y testículos, mientras que la exposición crónica resulta en daño renal y toxicidad ósea². La concentración del Cd en músculos de vacunos, porcinos, ovinos,

Correspondencia: R. A. Lopes - Faculda de de Odontología de Ribeirão Preto USP - Departamento de Morfología, Estomatología e Fisiología. Avenida do Café, s/n. 14040-904 Ribeirão Preto - S.P. - Brasil.

aves y peces de agua dulce varía entre 17 y 102 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso fresco³.

La leche es la principal vía de exposición al Cd en lactantes de madres contaminadas. Durante la lactancia, el nivel de Cd es 2 a 6 veces mayor en la leche que en el plasma, distribuyéndose principalmente en la gordura (46-56%) y en la caseína (40-46%)⁷.

La concentración de Cd en la leche materna es mayor en los tres primeros días de lactancia, siendo 50 a 65% mayor en el colostro que en la leche madurada⁸. Los altos niveles encontrados en el colostro, en relación a la leche madurada, indican que el Cd acumulado en el cuerpo se excreta rápidamente en la leche al inicio de la lactancia. Esta hipótesis es confirmada por el hecho de que madres más viejas tienen más Cd en el colostro que las jóvenes, mientras que el nivel de Cd en la leche madurada es similar en ambos grupos etáreos⁹. Las mujeres que habitan en áreas urbanas e industriales están expuestas a elevados niveles ambientales de Cd¹⁰. De esta forma las concentraciones de Cd en la leche de madres de esas áreas varían entre 16 y 23 $\mu\text{g}/\text{l}$ mientras que en la zona rural, esta variación fue de 13 a 18 $\mu\text{g}/\text{l}$ ¹⁹. Madres fumadoras también presentan mayor nivel de Cd en la leche que las no fumadoras¹⁰.

A pesar de ser baja la transferencia de Cd a través de la leche, tanto en roedores como en seres humanos^{11,12}, es la vía predominante de transferencia entre madre e hijo durante el período de gestación y lactancia¹².

El efecto tóxico del Cd se debe principalmente a su habilidad de unirse a radicales sulfhidrilos, amonio y carboxílicos de varias enzimas, como también a los efectos subsecuentes en el metabolismo proteico, del fósforo y del calcio¹³. El Cd es eliminado por los riñones e hígado¹⁴, lo que coincide con las lesiones observadas principalmente en estos órganos^{13,15}.

Ya que la adición de Cd en el agua del bebedero de ratas aumenta la concentración del metal en la leche entre 40 y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante la segunda semana de lactancia, permaneciendo así durante la misma¹⁶, el objetivo del presente trabajo es investigar los efectos del Cd en el periodonto de ratas a cuyas madres se le administró el metal, durante la lactancia, en el agua del bebedero.

MATERIAL Y MÉTODOS

Seis ratas Wistar hembras fueron cruzadas con machos fértiles y, después de grávidas, mantenidas en jaulas apropiadas y alimentadas con ración para roedores (Purina) y agua potable *ad libitum*. El día del nacimiento (día 1) las camadas fueron reducidas a 10 crías. El Cd fue administrado en el bebedero disuelto en agua potable (300mg/l CdCl_2) durante la lactancia. Cinco crías de ratas tratadas y 5 controles, elegidas al azar, fueron sacrificadas con Hypnol al 3%, al 21º día. Las cabezas fueron separadas de los cuerpos, fijadas en una solución de 85ml de etanol 80%, 10ml de formol y 5ml de ácido acético glacial, durante 24h, incluidas en parafina, seccionadas en cortes seriados frontales de 6 μm de espesor y teñidos con hematoxilina y eosina.

Fueron estimados los siguientes parámetros cariométricos de las fibras periodontales: eje mayor, eje menor, media geométrica de los ejes, relación eje mayor/eje menor (D/d), perímetro, área, volumen, relación volumen/área (V/A), coeficiente de forma, índice de contorno y excentricidad¹⁷. Fueron determinados los siguientes parámetros estereológicos de las fibras periodontales: volumen citoplasmático, volumen celular, relación núcleo/citoplasma y densidad numérica celular¹⁸.

Los resultados fueron analizados estadísticamente por la prueba no-paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los lactantes son particularmente susceptibles a la intoxicación por metales pesados, debido a la absorción intestinal elevada durante la lactancia, a la ausencia de mecanismos efectivos de excreción y a la vulnerabilidad del cerebro en crecimiento y con una barrera hematoencefálica inmadura¹⁹. De esta forma, puede ser explicado el efecto del Cd en el desarrollo corporal de las crías, resultando en menor masa corporal en el animal intoxicado (18,56g) en comparación al control (34,86g) (Figura 1). Reducción significativa del peso fetal medio fue señalada por Webster²⁰ en ratones expuestos al Cd. Los resultados de Whelton et al.²¹ destacan, además, que el peso corporal de las crías de madres que recibieron 50 ppm de Cd presenta una reducción de hasta 25%. Al contrario, Floris et al.²² no encontraron ninguna altera-

ción significativa del peso al nacer en ovejas cuyas madres recibieron en la lactancia 100 mg de CdCl_2 durante 108 días consecutivos. Esta discrepancia puede ser debida al empleo de métodos diferentes de administración y de la dosis de Cd utilizada.

Debemos recordar que el Cd interfiere con la absorción de nutrientes, incluyendo el calcio, con el cual compete por los sitios de transporte²³. Se explica así la mayor concentración de Cd en la mucosa intestinal del animal tratado e, indirectamente, la disminución del peso corporal.

En el presente trabajo se observó, histológicamente, desorganización de las fibras del ligamento, más cortas y con núcleos menores; estrechamiento del espacio periodontal y desorganización del tejido conjuntivo, con vasos estructuralmente alterados y presencia de áreas de edema (Figuras 2 y 3).

Estereológicamente, fueron confirmadas las alteraciones de las fibras periodontales, con menor volumen citoplasmático y celular, y aumento de la densidad numérica. Los núcleos menores de las fibras periodontales fueron confirmados por la disminución del diámetro mayor, diámetro menor, diámetro medio, relación D/d, volumen, área, perímetro y relación V/A. La forma de los núcleos estaba alterada, con índice de contorno, coeficiente de forma y excentricidad significativamente diferentes (Tablas 1 y 2). Fue posible observar en el periodonto del animal tratado menor volumen relativo de fibras y mayor de tejido conjuntivo (Tabla 3).

El mecanismo específico en el cual el Cd provoca efectos citotóxicos no es aun completamente conocido. El Cd reconocidamente ejerce efecto adverso en numerosos e importantes procesos celulares, desde la interrupción del metabolismo del plomo hasta la eventual muerte de la célula²⁴. El efecto inmunosupresor del metal es bien conocido²². Así como otros metales pesados, tiene alta afinidad por los grupos sulfhidrilos de las membranas²⁵, que puede ser responsable por la permeabilidad de las membranas plasmáticas, generalmente desorganizando la membrana celular²⁶. Mientras tanto, Prozialeck & Lamar²⁷ demostraron que los efectos juncionales precoces del Cd no resultan del metabolismo sulfhidrilo. El

Cd, así como otros metales pesados inhibe la Na⁺/K⁺ ATP-asa²⁵, así como la Ca²⁺ ATP-asa, causando un aumento en la concentración intracelular de calcio^{26, 28}. Vorbrodt et al.²⁸ mostraron que el Cd inhibe la Ca²⁺ ATP-asa en cultivo de células endoteliales, siendo marcado específicamente en la fisura interendotelial, que son los locales de la formación juncional.

Interacciones del calcio con varios metales pesados son comunes, pudiendo ser un importante componente en el mecanismo fisiopatológico. El Cd es un conocido bloqueador del calcio en la membrana plasmática. El aumento de la concentración intracelular de calcio causado por el Cd resulta del aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática, demostrada en la inhibición de la Ca²⁺ATP-asa, mediada por la salida de calcio²⁶. Estos hechos explican los resultados de este trabajo.

La lesión del endotelio capilar, que es un blanco en tejidos alterados por la toxicidad del Cd²⁹, puede ser la razón del aumento de la permeabilidad de los vasos y, consecuentemente, por el edema perivascular observado en este trabajo.

Se concluye que de un modo general, el Cd interfiere en el desarrollo normal del periodonto, causando edema y desorganización, con fibras y núcleos menores y más numerosos, tejido conjuntivo más abundante y capilares alterados. Se agrega, también, que el Cd promueve retardo del desarrollo y crecimiento de las crías resultando en animales menores y más inmaduros.

Agradecimientos

Trabajo financiado por el CNPq y Universidad de Franca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, Nordberg GF. Cadmium and health: a toxicological and epidemiological appraisal. V. 2. Boca Raton: CRC Press, 1986.
2. Goyer EA, Cherian MG, Jones MM, Reigart JR. Role of chelating agents for prevention, intervention, and treatment of exposure to toxic metal. *Environ Health Persp* 1995; 103: 1048-1052.

3. Blanusa M, Juresa D. Lead, cadmium and mercury dietary intake in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2001; 52: 229-237.

4. Hiscock SA. Trends in the use of cadmium (1970-1979) *Ecotoxicol Environ Saf* 1983; 7: 25-32.

5. Brune D. Metal release from dental biomaterials. *Biomaterials* 1986; 7: 163-175.

6. Gebhardt M, Geier J. Evaluation of patch test results with denture material series. *Contact Dermat* 1996; 34: 191-195.

7. Grawe KP, Oskarsson A. Cadmium in milk and mammary gland in rats and mice. *Arch Toxicol* 2000; 73: 519-527.

8. Schulte-Löbber FJ, Bohn G. Determination of cadmium in human milk during lactation. *Arch Toxicol* 1977; 37: 155-157.

9. Sternowsky HJ, Wessolowski R. Lead and cadmium in breast milk higher levels in urban vs rural mothers during the first 3 month of lactation. *Arch Toxicol* 1985; 57: 41-45.

10. Hallén LP, Jorhem L, Lagerkvist BJ, Oskarsson A. Lead and cadmium levels in human milk and blood. *Sci Tot Environ* 1995; 166: 149-155.

11. Lucis OJ, Lucis R, Shaikh Z. Cadmium and zinc in pregnancy and lactation. *Arch Environ Health* 1972; 25: 14-22

12. Tanaka M, Matsusaka N, Yuyama A, Kobayashi H. Transfer of cadmium through placenta and milk in the mouse. *Radioisotopes* 1972; 21: 34-46.

13. Kawamura J, Yoshida O, Nishino K et al. Disturbances in kidney functions and calcium and phosphate metabolism in cadmium-poisoned rats. *Nephron* 1978; 20: 101-110.

14. Khmelnitsky GA, Loctionov VN, Poloz DD. Veterinary toxicology. En: Arestov IG, Rabinovich IM, eds. Moscú: Agropromizdat, 1987: 160-161.

15. Henny CJ, Rudis DD, Riffe TJ et al. Contaminant and sea ducks in Alaska and the circumpolar region. *Environ Health Persp* 1995; 103 (Suppl. 4): 41-49.

16. Crowe A, Morgan EH. Effect of dietary cadmium on iron metabolism in growing rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145: 136-146.

17. Sala MA, Komesu MC, Lopes RA, Maia Campos G. Karyometric study of basal cell carcinoma. *Braz Dental J* 1994; 5: 11-14.

18. Sala MA, Lopes RA, Matheus M. Método morfológico para análisis cuantitativa de los tejidos. Determinación de los parámetros normales para el hepatocito de rata. *Arch Fac Med Zaragoza* 1992; 32: 29-31.

19. Bhattacharyya MH, Whelton BD, Peterson DP. Gastrointestinal absorption of cadmium in mice during gestation and lactation. II. Continuous exposure studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 1982; 66: 368-375.

20. Webster WS. Cadmium-induced fetal growth retardation in the mouse. *Arch Environ Health* 1978; 33: 36-42.

21. Whelton BD, Bhattacharyya MH, Carnes BA, Moretti ES, Peterson DP. Female reproduction and pup survival and growth for mice fed a cadmium-containing purified diet through six consecutive rounds of gestation and lactation. *J Toxicol Environ Health* 1988; 24: 321-343.

22. Floris B, Bomboi G, Sechi P, Pirino S, Marongiu ML. Cadmium chronic administration to lactating ewes: reproductive performance, cadmium tissue accumulation and placental transfer. *Ann Chim* 2000; 90: 703-708.

23. Christoffersen J, Cristoffersen MR, Larsen R et al. Interaction of cadmium ions with calcium hydroxyapatite crystal: A possible mechanism contributing to the pathogenesis of cadmium-induced bone diseases. *Calc Tissue Int* 1988; 42: 331-339.

24. Morselt AF. Environmental pollutants and diseases. A cell biological approach using chronic cadmium exposure in the animal model as a paradigm case. *Toxicology* 1991; 70: 1-132.

25. Lijnen P, Staessen J, Fagard R, Amery A. Effect of cadmium on transmembrane Na⁺ and K⁺ transport systems in human erythrocytes. *Br J Indust Med* 1991; 48: 392-398.

26. Visser GJ, Peters PH, Theuvsen APR. Cadmium ion is a non-competitive inhibitor of red cell Ca²⁺-ATPase activity. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1152: 26-34.

27. Prozialeck, Lamar PC. Effects of glutathione depletion on the cytotoxic actions of cadmium in LLC-PK 1 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995; 134: 285-295.

28. Vorbrodt AW, Trowbridge RS, Dobrogowska DH. Cytochemical study of the effect of aluminium on cultured brain microvascular endothelial cells. *Histochem J* 1994; 26: 119-126.

29. Nolan Canice V, Shaikh Zahir A. The vascular endothelium as a target tissue in acute cadmium toxicity. *Life Sci* 1986; 16: 1403-1409.

TABLA 1. VALORES MEDIOS DE LOS PARÁMETROS CARIOMÉTRICOS DE LAS FIBRAS PERIODONTALES DEL PRIMER MOLAR SUPERIOR DE RATAS CONTROL Y TRATADAS CON CADMIO. PRUEBA DE WILCOXON-MANN-WHITNEY.

PARAMETRO	CONTROL	TRATADAS
Eje mayor (µm)	8,14	6,03*
Eje menor (µm)	5,14	4,29*
Eje medio (µm)	6,44	5,06*
Relación D/d	1,61	1,44*
Perímetro (µm)	23,22	17,58*
Area (µm ²)	32,81	20,36*
Volumen (µm ³)	113,75	59,95*
Relación V/A	3,42	2,86*
Excentricidad	0,74	0,64*
Coefficiente de Forma	0,77	0,82*
Índice de Contorno	4,04	3,93*

(*) Significante para $p < 0,01$

TABLA 2. VALORES ESTEREOLÓGICOS MEDIOS DEL PERIODONTO DEL PRIMER MOLAR SUPERIOR DE RATAS CONTROL Y TRATADAS CON CADMIO. PRUEBA DE WILCOXON-MANN-WHITNEY.

PARAMETRO	CONTROL	TRATADAS
Volumen citoplasmático (µm ³)	1198,73	901,38*
Volumen celular (µm ³)	1312,48	961,33**
Relación núcleo/citoplasma	0,12	0,08**
Densidad celular (n/mm ³)	780950	1072613**

(*) Significante para $p < 0,05$

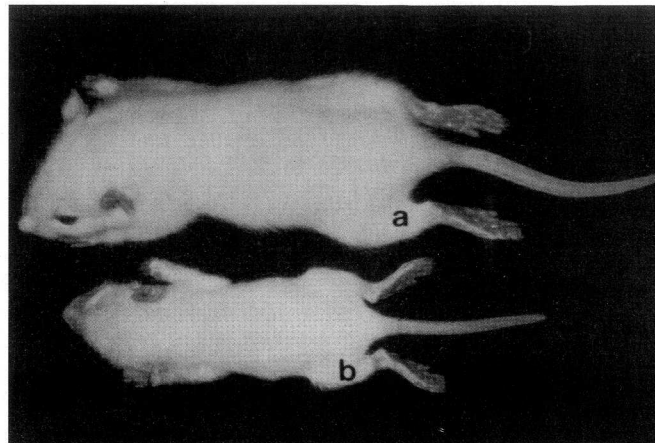
(**) Significante para $p < 0,01$

TABLA 3. VALORES MEDIOS DE LAS DENSIDADES VOLUMÉTRICAS (%) DE LAS ESTRUCTURAS DEL LIGAMENTO PERIODONTAL DEL PRIMER MOLAR SUPERIOR DE RATAS CONTROL Y TRATADAS CON CADMIO. PRUEBA DE WILCOXON-MANN-WHITNEY.

PARAMETRO	CONTROL	TRATADAS
Fibra	79,8	56,4*
Tejido	20,2	43,6*

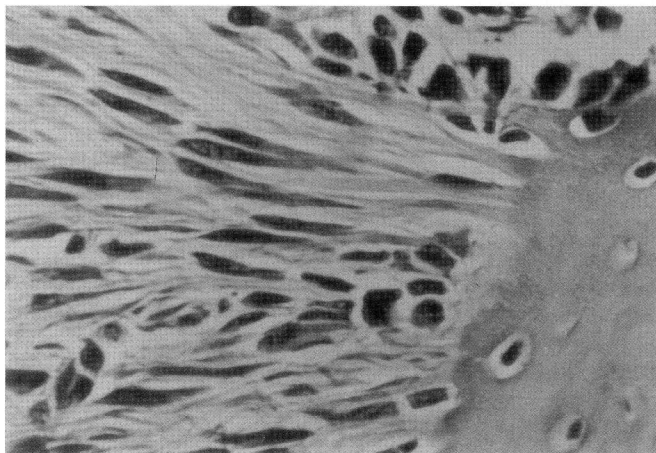
(*) Significante para $p < 0,01$

Figura 1.



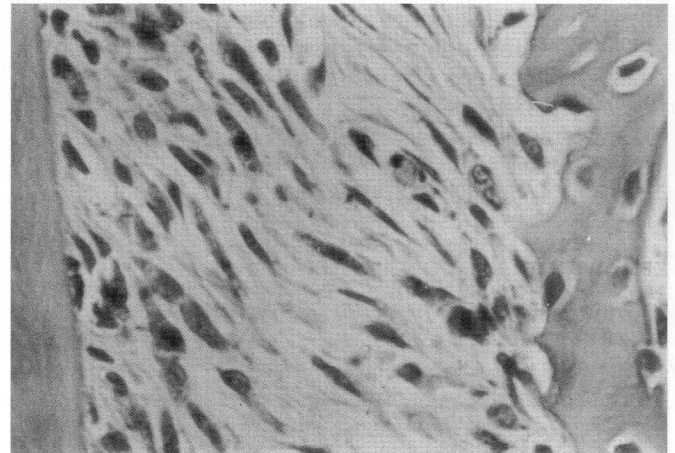
Crías de ratas control (a) y tratadas con cadmio (b), en el 15º día de lactancia.

Figura 2.



Aspecto histológico del ligamento periodontal de la rata control, durante la lactancia. Notar las fibras bien organizadas. (HE, 900 x).

Figura 3.



Aspecto histológico del ligamento periodontal de la rata tratada con cadmio durante la lactancia. Notar las fibras desorganizadas, cortas y finas. (HE, 900 x).

Análisis de las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos tras la informatización de las consultas de atención primaria en Aragón

Adverse drug reaction report analysis after computerizing primary care consultations in Aragon

Virginia GIMÉNEZ LÓPEZ, Cristina NAVARRO PEMÁN*, Fco. Javier LANUZA GIMÉNEZ

*Departamento de Farmacología y *Centro de Farmacovigilancia de Aragón. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza*

RESUMEN:

Las reacciones adversas a medicamentos son una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados. La Farmacovigilancia se encarga de la detección, registro y evaluación de estas reacciones. El conocimiento de los efectos adversos observados en la práctica clínica diaria y su cuantificación se ha realizado tradicionalmente mediante el Programa de Notificación Espontánea a través de la *Tarjeta Amarilla*. Actualmente la informatización progresiva de las consultas de AP a través del *programa informático OMI-AP*, ha facilitado el proceso de notificación mejorando la calidad y precisión de la información recogida. El objetivo de este trabajo ha sido comparar la cantidad y la calidad de las notificaciones obtenidas antes y después de la informatización (durante 2004) en cuatro Centros de Salud de la región: Delicias Sur, Valdefierro, Oliver y Monzón.

PALABRAS CLAVE:

Farmacovigilancia, Reacciones Adversas a Medicamentos, OMI-AP, Atención Primaria.

SUMMARY:

Adverse drug reactions are one of the main morbimortality causes in developed countries. Pharmacovigilance is in charge of detection, registry and evaluation of these reactions. The knowledge and quantification of the observed adverse effects in clinical practice have been made traditionally by the Spontaneous Notification Program through the yellow card. At the moment, the progressive primary health care computerization through OMI-AP program, has facilitated the notification process improving the quality and precision of yellow card. The aim of this work has been to compare the amount and the quality of the spontaneous notifications obtained before and after computerization (during year 2004) in four regional Health Centres: Delicias Sur, Valdefierro, Oliver and Monzon.

KEY WORDS:

Pharmacovigilance, Adverse Drug Reactions, OMI-AP, Primary Care.

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes indican que en los países desarrollados la patología causada por medicamentos es una de las principales causas de morbimortalidad, y, además, es causa de costes directos e indirectos muy considerables para el sistema de atención a la salud. Prácticamente todas las patologías pueden ser causadas, favorecidas o agravadas por medicamentos. Esta inespecificidad, así como la insuficiente consciencia del problema por parte del médico, dificulta que muchos efectos indeseados sean diagnosticados como tales. Ante cualquier patología, hay que pensar en la posible contribución de algún medicamento, y en consecuencia hay que hacer una anamnesis farmacológica cuidadosa. Con el fin de prevenir los efectos indeseados más frecuentes, a la hora de prescribir hay que considerar cuidadosamente las circunstancias que aconsejan modificar el fármaco seleccionado (contraindicaciones) o ajustar la dosis o la pauta de administración y, naturalmente, considerar críticamente la conveniencia del tratamiento farmacológico en cada paciente^{1,2,3}.

La Farmacovigilancia es la actividad de Salud Pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez comercializados.

Correspondencia: Javier Lanuza
Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
Domingo Miral s/n. 50009 Zaragoza

Todo fármaco que es capaz de producir un efecto terapéutico, también puede causar reacciones adversas, aunque se haya administrado correctamente. Por lo tanto, la Farmacovigilancia está orientada a la toma de decisiones que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo adecuada, o bien suspender su uso cuando esto no sea posible. Esto se consigue mediante la evaluación, codificación y registro en los centros de Farmacovigilancia de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) enviadas por los profesionales sanitarios a través de unos formularios estandarizados^{4,5}.

El programa de notificación espontánea de Sospechas de RAM se fundamenta en cuatro pilares básicos:

- Un médico incluye en su juicio clínico a alguno de los medicamentos que toma un paciente como posible causa del episodio que está evaluando y descarta, con los medios a su alcance, otras posibles causas alternativas.
- En una segunda fase el médico notifica esta sospecha de RAM al Centro de Farmacovigilancia de su Comunidad Autónoma.
- A partir de su recepción en el Centro de Farmacovigilancia, la notificación recibida se convierte en información objetiva mediante el procedimiento normalizado de trabajo del Sistema Español de Farmacovigilancia y se incorpora en la base de datos del mismo (FEDRA), lo que permitirá análisis independientes posteriores.
- El último punto de este proceso y objetivo principal del Programa, consiste en decidir si esta notificación forma parte de una alerta de seguridad, para lo que los técnicos del Sistema deben analizar de forma global la información recogida en FEDRA, junto al resto de información disponible sobre la seguridad de ese medicamento^{6,7,8}.

Por lo tanto, la Farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el titular de la autorización de comercialización, las autoridades sanitarias, el médico, el farmacéutico, el enfermero y el paciente, así como el evaluador de las notificaciones de sospecha de reacciones adversas. Todos deben compartir la máxima información sobre los medicamentos para alcanzar una utilización óptima y

poder identificar lo más rápidamente posible reacciones adversas graves o no conocidas en el momento de su autorización, para así poder prevenirlas o reducir su frecuencia y gravedad^{9,10}.

Tradicionalmente, el método utilizado ha sido la "tarjeta amarilla", formulario que recoge información relativa al paciente, al fármaco sospechoso, a la reacción adversa y al profesional notificador^{9,11,12,13,14}.

Desde hace unos años ha comenzado un proceso de informatización integral en todos los Centros de Atención Primaria mediante el programa de gestión de consultas OMI-AP. En Aragón, ha empezado en los primeros Centros de Salud a partir del año 2000. Dicho programa aporta evidentes ventajas: desburocratización de las consultas, control de la agenda de citas, automatización de las bajas, de las recetas crónicas y de la recepción de los resultados analíticos, desaparición de fichas y volantes. De esta forma, el trabajo cotidiano genera por sí sólo los registros así como los datos epidemiológicos^{15,16}. Por lo tanto, con respecto al registro de RAMs con OMI-AP, el programa incorpora de forma automática la mayor parte de la información de la notificación, por lo que, a priori, parece una herramienta útil para el aumento de la cantidad y la calidad de las notificaciones^{6,17,18,19,20}.

El objetivo de este proyecto es comparar la cantidad y la calidad de las notificaciones obtenidas antes y después de la informatización en cuatro Centros de Salud de la región: Delicias Sur (que se informatizó en el año 1999), Valdefierro (2001), Oliver (2003) y Monzón (2004).

MÉTODO

Se ha realizado un estudio de las notificaciones que constan en FEDRA procedentes de los centros citados, que han sido cumplimentadas mediante el sistema OMI-AP, durante el año 2004, analizándose los siguientes parámetros:

1.- Análisis cuantitativo:

Se ha estudiado el sexo, edad, fármacos (según la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química-ATC), RAM por aparatos (según el diccionario de RAM de la OMS), profesional sanitario que notifica, desenlace, gravedad y factores contribuyentes (cualquier patología o factor presente en el paciente, distinto del motivo de la prescripción del fárma-

co sospechoso, que se pueda asociar presumiblemente con un mayor riesgo de desarrollar la reacción adversa).

Respecto a la gravedad, se ha cuantificado mediante la siguiente escala⁹:

- Leve: RAM banal, de poca importancia y corta duración, que en principio y si no hay más datos en la tarjeta amarilla, no afecta sustancialmente la vida normal del paciente.
- Moderada: RAM que motiva baja laboral o escolar, o bien ingreso hospitalario.
- Grave: RAM que amenaza directamente la vida del paciente.
- Mortal.

2.- Evaluación de la causalidad

Se han considerado los siguientes parámetros^{21,22,23,24}: secuencia temporal (valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción), conocimiento previo, efecto de la retirada del fármaco sospechoso, efecto de la reexposición al fármaco sospechoso y existencia de causas alternativas.

3.- Evaluación de la calidad

El indicador de calidad utilizado es el propuesto por el grupo de trabajo del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia: presencia de información mínima para poder introducir un caso en FEDRA^{4,25,26,27}. Los criterios seleccionados han sido:

- Información en la notificación del sexo del paciente.
- Información de la edad del paciente.
- Información del desenlace de la reacción adversa.
- Información de la dosis administrada al menos en uno de los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa.
- Información del motivo de la prescripción al menos en uno de los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa.
- Secuencia temporal entre el inicio de la administración de al menos uno de los fármacos sospechosos y la reacción, conocida y compatible con una sospecha de reacción adversa.
- Criterio Global: Notificaciones que cumplen todos los criterios anteriores.

4.- *Evaluación del número de notificaciones procedentes de los Centros de Salud incluidos en el estudio, antes y después de la informatización (OMI-AP).*

5.- *Análisis estadístico de los datos:*

Se ha realizado mediante el programa informático SPSS.

RESULTADOS

1.- *Análisis cuantitativo:*

El número total de notificaciones en Aragón durante el año 2004, procedentes de Centros de Salud, son 429. De ellas, las notificaciones analizadas procedentes de los Centros de Salud objeto de estudio son 260 (60.6%).

La distribución por sexos es la siguiente: 163 de las 260 notificaciones (63%) corresponden al sexo femenino, y 97 (37 %) al sexo masculino.

Respecto a la edad, la media de las notificaciones es de 60.3 años. La edad mínima es de 2 meses y la máxima de 99 años.

En nuestro estudio los grupos terapéuticos notificados con mayor frecuencia son los fármacos pertenecientes al sistema nervioso (y en concreto los subgrupos: antiinflamatorios derivados del ácido propiónico y pirazonas), aparato cardiovascular (inhibidores de la angiotensina convertasa) y terapia antiinfecciosa (fluoroquinolonas y combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasa) (fig. 1 y tabla 1).

Los órganos diana afectados con mayor frecuencia en las reacciones estudiadas son el sistema gastrointestinal, sistema nervioso, piel, trastornos generales, trastornos psiquiátricos y aparato respiratorio. Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, mareo, dolor abdominal, erupción cutánea/eritema, prurito, náuseas, urticaria, vómitos, tos y malestar general (fig 2 y tabla 2).

Los profesionales sanitarios que notifican son médicos (256) y ATS/DUE (4).

El desenlace de las notificaciones estudiadas ha sido mayoritariamente la recuperación del paciente (90.4%) y sólo en un caso (0.4%) el desenlace ha sido mortal. En un 9% no se facilita este dato, ya sea porque no se ha retirado el fármaco o bien porque se ha retirado pero se desconoce.

Con relación a la gravedad de las reacciones, la gran mayoría son leves (98%)

y sólo 4 son graves (2%), incluyendo en este grupo una mortal, como hemos mencionado antes.

No constan factores contribuyentes en ninguna de las notificaciones analizadas.

2.- *Evaluación de la causalidad*

En el estudio de la causalidad se han obtenido los siguientes resultados: 2 reacciones definidas (0.77%), 153 reacciones probables (58.85%), 100 reacciones posibles (38.46%) y sólo 5 reacciones condicionales (1.92%).

La secuencia temporal es compatible en 249 de las 260 notificaciones (95.8), es decir, la ingesta del fármaco se ha realizado antes del acontecimiento descrito y es compatible en el tiempo con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción. Sólo en 10 no es coherente (3.8%) y en 1 caso no hay suficiente información.

Respecto al conocimiento de la reacción antes de la comercialización del fármaco, sólo en 11 casos (4.2%) las reacciones no eran conocidas.

La retirada del fármaco se ha realizado en 174 ocasiones, mejorando la reacción en todos los casos excepto en uno. Además, en 4 de los casos no se ha podido retirar el tratamiento y no ha mejorado la reacción. En 81 notificaciones no se da información respecto a la retirada del fármaco o a los efectos de la misma.

La reexposición ha sido positiva en 4 casos (1.5%), es decir, la reacción o acontecimiento aparece de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. En 254 notificaciones (97.7%) no ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. En 1 caso, el efecto indeseable ha sido irreversible (muerte) y en otro caso existió una reacción previa similar con otro fármaco que tenía el mismo mecanismo de acción, o bien existía reactividad cruzada.

No existen causas alternativas (enfermedad de base u otra medicación tomada simultáneamente) que expliquen la reacción en 240 notificaciones (92.3%). Sólo en una notificación la causa alternativa es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado. En 18 notificaciones (6.9%) no hay información suficiente en la tarjeta para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar.

3.- *Evaluación de la calidad*

- Información en la notificación del sexo del paciente: consta en las 260 notificaciones evaluadas (100%).
- Información de la edad del paciente: consta en 258 (99.2%). No consta en 2 (0.8%).
- Información del desenlace de la reacción adversa: consta en 260 (100%).
- Información de la dosis administrada al menos en uno de los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa: consta en 208 (80%). No consta en 54 (20%).
- Información del motivo de la prescripción al menos en uno de los medicamentos sospechosos de producir la reacción adversa: consta en 258 (99.2%). No consta en 2 (0.8%).
- Secuencia temporal entre el inicio de la administración de al menos uno de los fármacos sospechosos y la reacción, conocida y compatible con una sospecha de reacción adversa:
 - Compatible en 249 (95.8%)
 - No coherente en 10 (3.8%)
 - No hay suficiente información en 1 (0,4%).

Aunque al analizar los datos de las notificaciones la secuencia temporal es compatible en un 95.8% de los casos, en la mayoría de las ocasiones no figuran las fechas exactas de inicio de la reacción y de la toma del medicamento:

- Fecha exacta de inicio de la reacción: consta en 193 (41.6%). No consta en 271 (58,4%)
- Fecha exacta de inicio del fármaco: consta en 247 (94.3%). No consta en 15 (5.7%)
- Criterio Global: Notificaciones que cumplen todos los criterios anteriores: 197 (75.7%). De ellas, 3 proceden del Centro de Salud de Oliver (100%), 22 de Valdefierro (61.11%), 22 de Monzón (56.41%) y 150 de Delicias Sur (78.3%).

Si añadimos el criterio de la constancia de las fechas exactas de inicio de la reacción y de la toma del medicamento, las notificaciones que lo cumplen son 75 (28.8% del total). De ellas, 2 proceden del Centro de Salud de Oliver (66.67%), 5 de Valdefierro (13.89%), 11 de Monzón (28.20%) y 57 de Delicias Sur (29.69%).

4.- Evaluación del número de notificaciones procedentes de los Centros de Salud incluidos en el estudio, antes y después de la informatización (OMI-AP)

Las notificaciones correspondientes a los Centros de Salud estudiados (Delicias Sur, Valdefierro, Oliver y Monzón) suponen un 60.6% del total de las notificaciones de todos los Centros de Salud en Aragón.

De las 260 notificaciones, 192 corresponden al Centro de Salud Delicias Sur (73.8%). Se observa como desde el año 1999 en el que se introdujo el sistema informático, el número de notificaciones ha aumentado notablemente y ha pasado de 49 en el año 99 a 56 en 2000, 54 en 2001, 135 en 2002 y 192 en 2003 y 2004 (fig. 3a).

El Centro de Salud de Valdefierro ha comenzado a notificar a partir de la introducción del sistema informático OMI-AP en el año 2001. No existen tarjetas registradas en años anteriores. En el año 2003 se registraron 8 notificaciones y 36 en el año 2004, 10% del total del estudio (fig. 3b).

Los Centros de Salud Oliver y Monzón (rural y urbano) han experimentado un notable ascenso en las notificaciones desde la introducción de la informatización en 2003 y 2004 respectivamente. En Oliver se ha pasado de una notificación en 2002 y 2003 a 3 en 2004, 1.2% del total del estudio (fig 3c).

En Monzón se registraron 10 notificaciones en 2003 y 39 en 2004, 15% del total del estudio (fig.3d).

DISCUSIÓN

1.- Análisis cuantitativo

Al igual que en otros estudios, el sexo femenino presenta un mayor número de reacciones adversas a fármacos que el sexo masculino. Hay distintos factores que podrían explicar este hecho: las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, la utilización de dosis excesivas, el mayor uso de medicación y la mayor predisposición a informar sobre estas reacciones en las mujeres. La Food and Drug Administration (FDA) ha solicitado a los laboratorios farmacéuticos que incluyan a las mujeres en los ensayos clínicos para entender la biología de las diferencias relativas a sexo y puedan mejorar así la seguridad de sus productos antes de la comercialización^{28,29,30}.

La edad media de las notificaciones recibidas es elevada (60.3 años). Según algunos estudios publicados, el 80% de las reacciones adversas son de tipo A, relacionadas con la dosis y las características del fármaco y, por lo tanto, potencialmente evitables. Los ancianos presentan un especial riesgo de desarrollar efectos adversos e interacciones como consecuencia de consumir más fármacos que otros grupos de edad, así como de presentar una mayor sensibilidad a los efectos perjudiciales de ciertos medicamentos. Para disminuir la incidencia de estos efectos adversos sería deseable prescribir el menor número de fármacos posible y emplear dosis adecuadas^{31,32,33,34,35,36}.

Los ensayos clínicos previos a la comercialización de los fármacos no se suelen realizar con ancianos ni mujeres en edad fértil y, por lo tanto, la susceptibilidad de este grupo de personas sólo puede valorarse a través de la Farmacovigilancia. Así pues, el seguimiento postcomercialización de un número muy elevado de pacientes permite detectar efectos adversos poco frecuentes que no han sido identificados durante el desarrollo del ensayo, dado que éste se ha realizado en una población limitada y seleccionada.

Como ya hemos mencionado antes, los grupos terapéuticos notificados con mayor frecuencia son: los pertenecientes al sistema nervioso (y en concreto los subgrupos: antiinflamatorios derivados del ácido propiónico y pirazonas), al aparato cardiovascular (inhibidores de la angiotensina convertasa) y a la terapia antiinfecciosa (fluoroquinolonas y combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasa) que, además, son los tratamientos más utilizados en atención primaria.

Los órganos diana más afectados en las reacciones estudiadas son el sistema gastrointestinal, sistema nervioso, piel, trastornos generales, trastornos psiquiátricos y aparato respiratorio. Las reacciones adversas más frecuentes son: diarrea, mareo, dolor abdominal, erupción cutánea/eritema, prurito, náuseas, urticaria, vómitos, tos y malestar general.

Algunos estudios han investigado los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000, que coinciden con los encontrados en nuestro estudio^{37,38,39}.

- El amplio uso de los antiinflamatorios derivados del ácido propiónico y otros AINEs para el alivio de los problemas artrósicos e inflamatorios articulares corresponde al envejecimiento poblacional y a la alta prevalencia de estos problemas. Se relacionan con efectos adversos gastrointestinales leves (náuseas o dispepsia en un 50 % de los pacientes), aunque lamentablemente también graves (hemorragia, perforación y muerte). El riesgo individual de desarrollar complicaciones graves es bajo, pero dado su extenso uso, constituye un grave problema médico y social. Otros posibles efectos adversos de los AINEs son las alteraciones renales graves en pacientes con cirrosis hepática, insuficiencia renal, las reacciones de hipersensibilidad, alteraciones hematológicas y hepatotoxicidad^{37,40,41,42}. Hemos corroborado como las reacciones adversas producidas por los AINEs son también las más frecuentes en nuestro estudio: diarrea y dolor abdominal. El órgano más afectado es el sistema gastrointestinal.

- El amplio uso de pirazonas (metimazol) en España contrasta con la no comercialización en países como EE.UU. y el Reino Unido. Se ha recomendado como un analgésico de segunda opción, aunque en nuestro país es generosamente recomendado como primera línea analgésica, tanto dentro como fuera del hospital. El riesgo más grave, y afortunadamente más raro, es la agranulocitosis. Las reacciones alérgicas cutáneas son más frecuentes³⁷. En nuestro estudio hemos encontrado varios casos de erupciones cutáneas y urticaria como consecuencia de estas reacciones a metimazol.

- Los inhibidores de la angiotensina convertasa hoy en día son uno de los pilares básicos en el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética. Sus efectos adversos son bien conocidos: tos (más frecuente en mujeres), hiperpotasemia, angioedema, disgeusia e hipotensión en las primeras dosis³⁷. Nuestro estudio coincide con estos resultados. La tos es la reacción más frecuente asociada al uso de IECAs. También hemos encontrado casos de prurito, erupciones cutáneas y angioedema.

- La amoxicilina, sola o asociada a clavulánico, constituye el antibiótico más utilizado en nuestro país. Los riesgos asociados a este antibiótico son de carácter leve y transitorio: náuseas, vómitos, diarrea y candidiasis oral. La asociación con clavulánico aumenta la incidencia de estos problemas. El efecto adverso potencialmente más grave es la hipersensibilidad en sus diversas formas. Pero hoy en día, el principal problema asociado al empleo de este fármaco es la inducción de resistencia bacteriana a los antimicrobianos disponibles^{37,43}. Los resultados encontrados en nuestro estudio apoyan la asociación de la amoxicilina con reacciones gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal, vómitos) y cutáneas (erupciones máculo-papulares, cutáneas, eritematosas, prurito, urticaria, enanema, ampollitis vesicular).

El desenlace de las notificaciones estudiadas ha sido mayoritariamente la recuperación del paciente y sólo en un caso el desenlace ha sido mortal. Con relación a la gravedad de las reacciones, la gran mayoría son leves. Esto sugiere que en las reacciones adversas de mayor gravedad, probablemente el paciente sea dirigido al hospital y sea el profesional de atención especializada quien las detecte y notifique.

Los profesionales que notifican son médicos en la mayoría de los casos. Sería deseable aumentar el número de notificaciones por parte del personal de enfermería ya que, en ocasiones, son ellos los primeros en constatar las reacciones (vacunas, curas, inyectables...). Para ello, se podrían dar charlas informativas o cursos de formación destinados a estos profesionales.

No se han reflejado factores contribuyentes (cualquier patología o factor presente en el paciente que se asocie, presumiblemente, con un mayor riesgo de desarrollar la reacción adversa) en ninguna de las notificaciones analizadas. Sería de gran interés que se facilitara esta información en caso de existir.

2.- Evaluación de la causalidad

Casi en la totalidad de las notificaciones la reacción ha sido probable o posible, lo que apoya la sospecha de la implicación del fármaco en la reacción. Se han estudiado distintos criterios para establecer la causalidad.

La secuencia temporal ha sido compatible con el acontecimiento descrito en la mayoría de las notificaciones. Sólo en 10 casos la secuencia temporal no es coherente y no puede explicarse el acontecimiento por el mecanismo de acción del fármaco.

Prácticamente todas las reacciones estudiadas eran conocidas antes de la comercialización del fármaco y figuraban ya en la literatura. Además, la gran mayoría son reacciones tipo A, relacionadas con la dosis y las características del fármaco y, por lo tanto, evitables en gran medida. Un pequeño porcentaje corresponde a reacciones desconocidas y requerirán seguimiento y estudio.

Con respecto a la retirada del fármaco, sería deseable que cuando ésta ocurre, figure la fecha exacta en todas las notificaciones. Sólo aparece en 174, y siempre que el fármaco se retira mejora la reacción, excepto en un caso. Esto apoya la implicación del fármaco en el episodio.

La reexposición al episodio ha sido positiva en 4 casos, lo que supone que la reacción ha aparecido de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso, y esto es garantía prácticamente segura de la implicación del fármaco en la reacción. En la mayoría de las notificaciones no ha habido reexposición.

Sólo en una notificación la causa alternativa es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado y, por lo tanto, la reacción se explicaría por otros motivos: enfermedad de base u otra medicación tomada al mismo tiempo. En la gran mayoría de las notificaciones no figuran otras causas que expliquen la reacción.

3.- Evaluación de la calidad

La introducción del sistema informático OMI-AP ha mejorado notablemente la calidad de las notificaciones recibidas. Atendiendo al indicador de calidad propuesto por el grupo de trabajo del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia, cuatro de los criterios de calidad establecidos figuran en prácticamente todas las notificaciones: sexo, edad, desenlace y motivo de la prescripción.

La información relativa a la dosis administrada no se ha facilitado en un número importante de notificaciones. Hay que precisar que en muchos de estos casos se ha indicado únicamente el número de comprimidos, lo que impi-

de del cálculo exacto de la dosis en caso de existir varias presentaciones del mismo medicamento.

Respecto al criterio de calidad secuencia temporal, en muchos casos puede deducirse sin que figuren las fechas exactas de inicio de la reacción y de la toma del medicamento. Sin embargo, nos parece fundamental que esta información se encuentre en la tarjeta para facilitar el análisis de la causalidad (secuencia temporal, efecto de la retirada...). Así, sería deseable que estas fechas constasen en las notificaciones, y para ello debería modificarse el programa informático de manera que obligase a rellenar esta información antes de poder enviar la tarjeta. Actualmente, la causa principal de la ausencia de estas fechas es un inconveniente del programa informático. En el lugar donde debería figurar la fecha de inicio de la reacción aparece por defecto la fecha en que se envía la tarjeta, y muchos notificadores al desconocer la situación, no la modifican⁴⁴.

Si analizamos globalmente la calidad de las notificaciones (tarjetas que cumplen todos los criterios anteriores) observamos que la informatización de Atención Primaria ha mejorado notablemente la calidad, aunque sigue habiendo limitaciones en el programa que convalidaría modificar. Un 75.7 % de las tarjetas cumplen todos los criterios anteriores, pero si añadimos el criterio de la constancia de las fechas exactas de inicio de la reacción y de la toma del fármaco, sólo lo cumplen un 28.8%.

Una ventaja añadida del sistema informático es que la impresión en letra de ordenador facilita el trabajo de lectura de las tarjetas, puesto que la caligrafía de los notificadores por el sistema tradicional no es muy clara en ocasiones.

4.- Evaluación del número de notificaciones procedentes de los Centros de Salud incluidos en el estudio, antes y después de la informatización (OMI-AP)

Las notificaciones correspondientes a los Centros de Salud analizados (Delicias Sur, Valdefierro, Oliver y Monzón) son una muestra representativa del total de Centros de Salud informatizados y, por tanto, estos resultados podrían extrapolarse al resto.

El Centro de Salud Delicias Sur fue el pionero en la introducción del sistema informático OMI-AP y, por lo tanto, un

modelo de referencia a seguir por el resto de centros. El aumento de las notificaciones en este Centro de Salud se relaciona, además de con la introducción del sistema informático OMI-AP ya mencionado, con la influencia de una docente que ha formado a sus residentes y ATS, lo que ha supuesto una mejora en la calidad y cantidad de las notificaciones recibidas. Este aumento también se ha visto reflejado en el resto de Centros de Salud estudiados.

CONCLUSIONES:

La introducción del sistema informático OMI-AP ha aumentado la cantidad de las notificaciones recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Aragón durante el año 2004, probablemente por aportar una mayor rapidez y comodidad de notificación. Sería deseable que se introdujera en todos los Centros de Salud de la Comunidad y que se extendiera su uso a ATS/DUE, puesto que al disminuir la infranotificación, se contribuye a un mejor conocimiento de las reacciones adversas raras o poco frecuentes en todos los sectores de la población. Por otro lado, la adopción de un sistema informático de notificación similar por parte de las oficinas de farmacia podría ayudar también en este objetivo final.

En cuanto a la calidad de las notificaciones, un 75.7% del total cumplen el criterio global del Comité Técnico Nacional de Farmacovigilancia. Sin embargo, existen una serie de limitaciones en el programa informático que deberían ser modificadas para conseguir una mejoría de la calidad de las notificaciones:

- Por un lado, sería deseable que figurasen las fechas de inicio de la reacción y de inicio de la toma del medicamento, puesto que permitirían un mejor análisis de la causalidad.
- Sería también interesante que en la notificación figurase la medicación concomitante con el fármaco que produce la reacción, puesto que se podrían estudiar las posibles interacciones entre los distintos fármacos. En la actualidad en la tarjeta figura la "medicación activa" que corresponde a todos los fármacos que ha tomado el paciente a lo largo de su historial médico, y no permite discernir exactamente cuáles son los fármacos concomitantes al que produce la reacción.

Agradecimientos

Al Vicerrectorado de Estudiantes de la Universidad de Zaragoza (beca de colaboración, convocatoria 2004-2005).

A los profesionales sanitarios notificadores de los Centros de Salud: Delicias Sur, Valdefierro, Oliver y Monzón.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Efectos indeseados: un coste sólo económico. *Butlletí groc.* 1999; 12(1):4-7.
- 2.- Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. *N Engl J Med* 1998; 339:875-82.
- 3.- Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1997; 6(supol 3):71-7.
- 4.- Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento.* 2ª ed. Barcelona: Masson- Salvat, 1993.
- 5.- Rodríguez Sasiain J.M., Aguirre C. *Farmacovigilancia.* 1ª ed. Bilbao: Universidad del País Vasco; 2004.
- 6.- La seguridad de los medicamentos gestionada con OMI-AP. *Boletín RAM* 2002; 9 (1): p. 2-4.
- 7.- Madurga M, De Abajo Fj, Martín-Serrano G, Montero D. *El Sistema Español de Farmacovigilancia.* En: Grupo IFAS. *Nuevas perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea.* Madrid: Jarpyo; 1998. p. 36-62.
- 8.- Madurga M. *Farmacoe epidemiología y farmacovigilancia.* *El Farmacéutico.* 1999; 233: 52-7.
- 9.- Vallvé C. *Seguridad y Medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas en farmacovigilancia.* Barcelona: JR Prous SA; 1987.
- 10.- Álvarez Fraile C, Torrent J. *La Agencia Española de Medicamento.* *El Farmacéutico.* 1999; 232: 122-7.
- 11.- *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.* Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 2002.
- 12.- Sánchez A, García Ortiz A, Carvajal A. *Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos.* *Farmacoe epidemiología.* Universidad de Valladolid, Valladolid, 1993.
- 13.- Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. *Farmacovigilancia.* En: Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E eds. *Farmacia Hospitalaria.* Madrid: Doyma, 2002: 575-98.
- 14.- De Abajo FJ, Martín-Bun M, Madurga M, Salcedo F. *La farmacovigilancia en atención Primaria.* *Farmacoterapia* 1992; IX (5): 234-41.

15.- Merino Moína M. *OMI Apequeñas dosis* [monografía de Internet]. Madrid: El Greco Centro de Salud; 2002. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/greco/omiapq/omi-apeq.htm>

16.- Stacks.es [Portal de Internet]. Madrid: Organización y management informático en atención primaria. Stacks Consulting e ingeniería en software, S.L. [Fecha de actualización 28 de noviembre de 2004] disponible en: <http://www.stacks.es>.

17.- Alonso López FA, Cristos CJ, Brugos Larumbe A, García Molina F, Sánchez Perruca L, Guijarro Eguskizaga A, Ruiz Téllez A, Medina Peralta M. *Informatización en la atención primaria (I).* *Aten Primaria* 2000;26: 488-507.

18.- Alonso López FA, Cristos CJ, Brugos Larumbe A, García Molina F, Sánchez Perruca L, Guijarro Eguskizaga A, Ruiz Téllez A, Medina Peralta M. *Informatización en la atención primaria (y II).* *Aten Primaria* 2000;26: 559-589.

19.- Catalán Ramos A. *Informatización de la prescripción farmacológica FMC.* *Form Med Contin Aten Prim.* 2004;11: 97-9.

20.- Espiñeira Francés A. J., López Cabañas J. A., Díaz Berenguer J. A., Cabeza Mora A., Espino Romero J., Cabrera Padrón, C. *Informatización de la Atención Primaria de la salud. Historia de salud electrónica.* *INFORMEDICA 2004 3rd VIRTUAL CONGRESS IN INTERNET.* Disponible en: <http://www.informedica.org>

21.- Laporte JR. *Principios básicos de investigación clínica.* Barcelona: Comunicación de Ciencias de la Salud División de Biomedical Systems Group; 2001.

22.- Naranjo C, Busto U, Sellers EM, et al. *A method for estimating the probability of adverse drug reactions.* *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.

23.- Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. *Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France.* *Thérapie* 1985; 40: 111-4.

24.- Karch FE, Lasagna L. *Towards the operational identification of adverse drug reactions.* *Clin Pharmacol Ther* 1977, 21: 247-54.

25.- *Nuevas Perspectivas de la farmacovigilancia en España y en la Unión Europea.* Editores: Madrid: Grupo IFAS, 998:23-174.

26.- D'Arcy PF, Harroh DWG, eds. *Proceedings of the Third International Conference of Harmonisation.* Yokohama 1995. Greystone Books, N. Ireland.

27.- Dukes MG. *The uses of causality assessment.* *Drug Inf J* 1984; K227-32.

28.- Miller MA. *Gender-based differences in the toxicity of Pharmaceuticals-the Food and Drug Administration's perspective.* *Int J Toxicol.* 2001 may-Jun; 20(3): 149-52.

29.- Thurmman PA. Gender-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2005; 48(5): 536-40.

30.- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions?. Am J Clint Dermatol. 2001; 2(6): 349-51.

31.- Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. Br J Clin Pharmacol 2004; 57(2): 121-6.

32.- Bentué C et al. Ancianos y consumo de fármacos. Aten Prin 1994;15(3):58-9.

33.- Owens J et al. The relationship between comprehensive functional assessment and optimal pharmacotherapy in the older patients. DICP 1989; 23:847-54.

34.- Schneider JK et al. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. Am J Hosp Pharm 1992; 49:90-6

35.- Le Jeune C, Hugues FC. Interactions médicamenteuses et personnes agées. Thérapie 1995; 50:247-52.

36.- Benítez MA et al. Hábitos de prescripción a los ancianos en atención primaria. Rev Esp Geriatr Gerontol 1996; 31(1):5-10.

37.- Baos Vicente V. Los efectos adversos más frecuentes de los 20 principios activos más consumidos en el SNS durante 2000. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2001; 25(6):161-7.

38.- González López-Valcárcela B., Ortún Rubiob V., Martín Olivac J. Evaluación del uso apropiado de medicamentos en atención primaria. ¿Cómo se puede mejorar?. Aten Primaria 2002;30 (7): 467-71.

39.- Baos Vicente V. Guía de uso de los medicamentos en Atención Primaria. Ministerio de Sanidad y Consumo-Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 1996.

40.- Rostom A et al. Prevention of Nsaid-INDUCED GASTRODUODENAL ULCERS (Cochrane Review). In: Cochrane Library Issue 4, 2000. Oxford: Update Software.

41.- Prieto Yerro C, Vargas Castrillón E. Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada. Inf Ter Sit Nac Salud 2000; 4:85-92.

42.- Wolfe M et al. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340:1888-1899.

43.- Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en al práctica diaria. Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 3:57-67.

44.- Quesada Sabaté M, Prat Gil N, Cardús Gómez E, Caula Ros J Masllorens Vilà G. ¿Ganamos o perdemos información con la informatización?. Aten Primaria 2001; 27: 649-653.

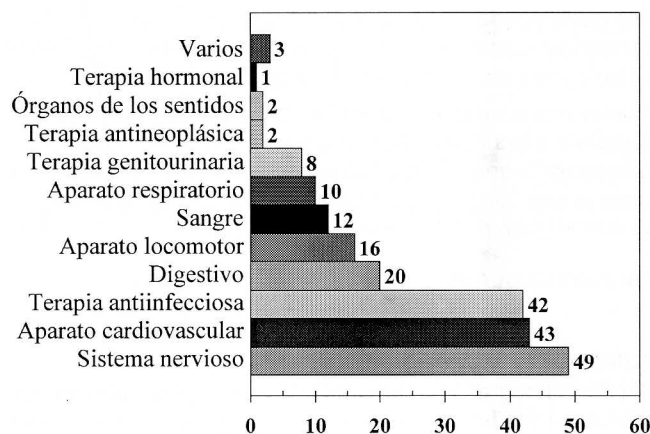
TABLA 1: SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS IMPLICADOS CON MAYOR FRECUENCIA EN LA PRODUCCION DE RAMS

1º Fluroroquinolonas
2º Antiinflamatorios derivados del ácido propiónico
3º Inhibidores de la angiotensina convertasa
4º Pirazolonas
5º Combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas
6º Inhibidores de la bomba de protones
7º Antidepresivos ISRS
8º Nuevos antiepilépticos
9º Tramadol
10º Estatinas

TABLA 2: REACCIONES ADVERSAS MAS FRECUENTES

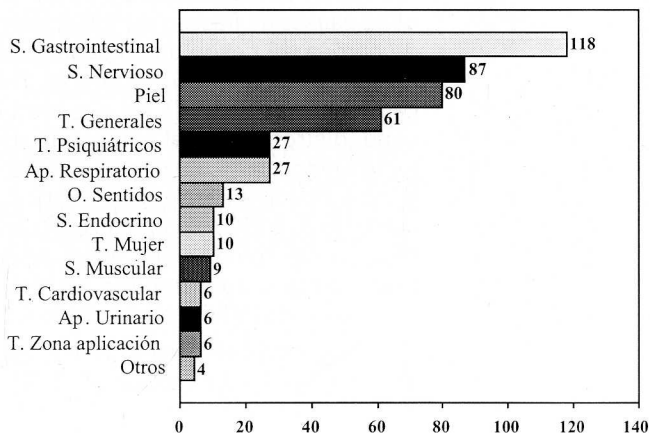
1º Diarrea	6º Náuseas
2º Mareo	7º Urticaria
3º Dolor abdominal	8º Vómitos
4º Erupción cutánea/eritema	9º Tos
5º Prurito	10º Malestar general

Figura 1. Grupos terapéuticos implicados en la producción de RAMS



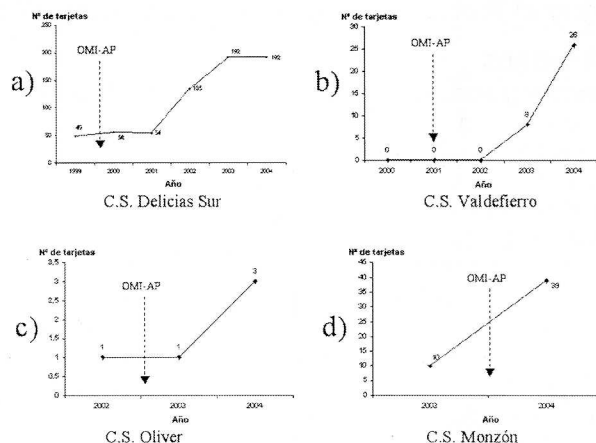
* En 259 notificaciones hay un solo medicamento sospechoso. En 1 hay tres.

Figura 2. RAMs por órganos diana



* Media de reacciones por notificación 1,78

Figura 3. Evolución del número de notificaciones en los Centros de Salud



Glaucoma e hipertensión ocular tras queroplastia penetrante

Glaucoma and ocular hypertension after penetrating keratoplasty

Rodríguez Marco, Nelson Arturo; Cristóbal Bescós, José Ángel; Chacón Vallés, Manuel; Solanas Álava, Susana; del Buey Sayas, María Ángeles; Mínguez Muro, Enrique.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

RESUMEN

Hemos realizado un estudio de 60 ojos sometidos a queratoplastia penetrante para determinar los factores asociados con una elevación precoz (menos de tres meses) o tardía (más de tres meses) de la presión intraocular.

Analizamos la incidencia y los factores de riesgo en la aparición de glaucoma en las queratoplastias realizadas en nuestro servicio en los últimos tres años. Mostramos la asociación entre la aparición de glaucoma y la indicación de queratoplastia, glaucoma previo, cirugía de catarata previa y tipo de intervención. La queratopatía bullosa presentó un riesgo mayor.

PALABRAS CLAVE

Queratoplastia penetrante, glaucoma, queratopatía bullosa, complicaciones.

SUMMARY

We conducted an analysis of 60 eyes that underwent penetrating keratoplasties to determine the factors associated with early (less than three months) and late (more than three months) postoperative increases in intraocular pressure.

We analyzed the incidence and risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma in keratoplasties performed in our Service in the last three years. We show a significant association between postkeratoplasty glaucoma and the indication for keratoplasty, preexisting glaucoma, preexisting cataract surgery and type of surgery performed. Pseudophakic bullous keratopathy had higher risk.

KEY WORDS

Penetrating keratoplasty, glaucoma, bullous keratoplasty, complications.

INTRODUCCIÓN

El glaucoma es una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y graves de la queratoplastia penetrante (QP), ya que hasta un tercio de los fracasos de los injertos corneales es causado por un incremento de la presión intraocular (PIO). La incidencia de glaucoma secundario tras QP es de un 10-42 % en dependencia de la etiología y técnica quirúrgica¹.

Se define Glaucoma postQP a la PIO elevada (> 21 mmHg) con o sin daño del nervio óptico y cambios en el campo visual.

Entre un 10-20 % de los pacientes sometidos a trasplante de cornea precisarán tratamiento quirúrgico antihipertensivo por lo que el aumento progresivo de la presión intraocular es, junto al rechazo inmunológico una de las principales causas de fracaso del trasplante de cornea. El riesgo de su desarrollo depende de las circunstancias del paciente antes de la QP. Así el queratocono, distrofia corneal e implante de lente intraocular (LIO) tienen una incidencia relativamente baja sobre el aumento de la PIO, en comparación con otras causas como herpes, infecciones bacterianas o queratopatía bullosa, cuyo riesgo de PIO elevada es mayor^{2,3,4}.

La incidencia de PIO elevada es máxima a los tres meses y desciende con la retirada de la suturas. A los 6 meses de

Correspondencia: Manuel Chacón Vallés
Secretaría de Oftalmología Planta 6ª
HCU Lozano Blesa Avenida San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza

QP y salvo complicaciones la PIO no parece ser más alta que los niveles previos².

Las principales circunstancias que influyen en el incremento de la PIO son: colapso de la malla trabecular, cierre del ángulo por sinequias anteriores, glaucoma corticodependiente y empeoramiento del glaucoma preexistente (Tabla 1).

PACIENTES Y METODOS

Se han revisado 60 QP, 33 mujeres y 27 hombres, realizadas por la sección de polo anterior del servicio de oftalmología de nuestro hospital durante los últimos 3 años (2001-2004) y un seguimiento mínimo de 8 meses. La edad media de los pacientes fue de 47,2 años. Analizamos factores como la edad, indicación de QP, cirugía de catarata añadida y existencia o no de glaucoma previo. La indicación de QP la dividimos en 7 grupos etiológicos: Queratopatía bullosa (n=20) (fig. 1), queratocono (n=11), queratitis herpética (n=9) (fig. 2), abscesos (n=7) (fig. 3), reinjertos (n=5), úlceras corneales tróficas (n=4) y leucomas (n=4). En los casos en los que existía glaucoma previo se controló mediante tratamiento tópico antes de la intervención. En los casos de queratopatía bullosa postintervención de cataratas, 15 de los casos tenían LIO en cámara anterior y 5 eran afáquicos. El tipo de intervención realizada se dividió en diferentes grupos: 1-queratoplastia simple (n=25), 2-queratoplastia, extracción de catarata e implante de LIO en cámara posterior (triple procedimiento) (n=25), y 3- queratoplastia y recambio de la LIO de cámara anterior (n=10). Todos los "botones corneales" donantes tuvieron un diámetro entre 7,5 y 8 mm, y el trépano en el receptor fue de 7 a 7,5 mm de diámetro (fig. 4).

El tratamiento postoperatorio consistió en antibióticos (tobramicina), corticoides tópicos (dexametasona), corticoides intravenosos (6-metil-prednisolona) a dosis de 1-1,5 mgr/kg en el postoperatorio inmediato y acetazolamida oral. En los casos necesarios se mantuvo los corticoides por vía oral en pauta descendente.

El criterio para incluir aquellos pacientes que tenían glaucoma fue una PIO postQP superior a 21 mmHg (según trabajos de Nguyen et al. y Seitz et al). Para ello se realizaron controles de PIO al día siguiente de la intervención, a la sema-

na y posteriormente cada mes hasta el periodo de un año.

RESULTADOS

De las 60 QP realizadas desarrollaron glaucoma postoperatorio 14, lo que supone el 23 %. Bien es cierto que de los 14 casos, cinco de ellos fue una hipertensión transitoria que no fue más allá del primer mes, y que se controló con Acetazolamida oral (Edemox 1 comprimido/8h) que se redujo a lo largo de 1 a 2 meses. En la fase aguda preferimos usar tratamiento oral a tópico, ya que debido al edema corneal la absorción tópica es dudosa. De los 9 casos restantes, en siete se controló la PIO con tratamiento tópico (b-bloqueantes) y tres casos precisaron de una válvula de Ahmed, que se implantó con el tubo de drenaje en cámara anterior. La incidencia de Glaucoma en cada una de las patologías fue: Queratopatía bullosa 7, queratitis herpética 3, reinjertos 2, abscesos corneales 1, y queratocono 1.

El riesgo de presentar glaucoma en la queratopatía bullosa era dos veces mayor en comparación con la segunda indicación de QP. La existencia de glaucoma previo y las LIO de cámara anterior también se relacionaron con cifras de PIO mas elevadas tras la intervención.

DISCUSION

La incidencia de glaucoma tras QP aparece aproximadamente en el 30 % de los casos, siendo mas notable en ojo afáquicos, traumatizados y reinjertos, aunque solamente el 8 % precisan tratamiento quirúrgico para el tratamiento del glaucoma^{5,6}. Los factores asociados con incremento de la PIO son glaucoma previo, afaquia y extracción de la LIO intraocular. Por el contrario los factores que no suponen un incremento de la PIO son queratocono, pseudofáquicos, vitrectomía intraoperatoria, iridoplastia, colocación de LIO y extracción de catarata^{6,7} (Tabla 2).

La incidencia de glaucoma postoperatorio en nuestro estudio fue del 23 %, cifra que esta a medio camino de los resultados de Chien et al. con el 12 %⁷, y el 30 % de Foulks⁸. El queratocono, con el 9 %, fue la indicación que presentó menor incidencia de glaucoma. La existencia de glaucoma postoperatorio encontrada por nosotros en la queratopatía herpética fue del 33% muy superior a otros trabajos que la sitúan entre el 12 y 19 %. Seguramente guardaba rela-

ción con un estado avanzado de lesión herpética, opacificación corneal y un número elevado de brotes de queratouveitis. La baja frecuencia de glaucoma en el caso de los abscesos corneales bacterianos de nuestra serie seguramente se deba a que la mayoría se operan de urgencia o en la fase aguda una vez instaurado el tratamiento antibiótico, lo que previene la formación de sinequias anteriores y lesión del ángulo iridocorneal. La queratopatía bullosa afáquica y pseudofáquica es la indicación con más incidencia de glaucoma (35 %).

Es importante resaltar la dificultad de medir la PIO en las primeras semanas tras la intervención por el edema corneal existente y el daño epitelial. También la importancia de establecer un tratamiento profiláctico, que en nuestro caso pautamos acetazolamida oral en los primeros días del postoperatorio (1 comprimido/8 h).

La formación de sinequias anteriores periféricas se debe a la inflamación del segmento anterior por las maniobras quirúrgicas adicionales durante la QP. La presencia de sinequias anteriores periféricas está muy relacionada con el desarrollo de glaucoma postoperatorio que precisará tratamiento quirúrgico, ya que el tratamiento tópico en estos casos suele ser ineficaz^{9,10,11,12}.

Debido a que la superficie corneal se presenta muy irregular durante la fase del postoperatorio es difícil a veces medir con precisión la PIO por medio del uso de un tonómetro de aplanación (Goldman). De ahí que se pueda obtener más información tras un examen cuidadoso de la cornea, sugiriendo un aumento de la PIO la existencia de edema epitelial con bullas, edema estromal y pliegues en la membrana de Descemet.

Hemos conseguido un comportamiento normotensional del 80 % de las QP a los 8 meses. Aquellos pacientes que precisaron tratamiento tópico usamos b-bloqueantes, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentó la incidencia de queratitis punctata, no obstante los podemos usar como fármaco de rescate. En los casos que usamos prostaglandinas, en los pacientes que las usaban previamente por glaucoma crónico simple se mostraban mucho mas irritantes. El triple procedimiento se muestra como el más seguro con

buen control de la PIO, mientras que la QP en afáquicos es la que más complicaciones tiene, siendo en estos casos en los que se ha implantado la válvula de Ahmed consiguiendo en los tres casos buen control de la PIO (fig. 5 y 6).

Ya que el glaucoma es una de las mayores complicaciones que se puede presentar tras una queratoplastia penetrante, es necesario evaluar correctamente los factores de riesgo previos a la cirugía, mejorar las técnicas quirúrgicas usando un botón corneal ligeramente superior al lecho, realización de iridectomía periférica para evitar el bloqueo pupilar y el consiguiente glaucoma agudo y el seguimiento cercano del paciente nos ayudará a aumentar de modo significativo el índice de éxito global.

BIBLIOGRAFÍA

1- Seitz B, Langenbucher A, Nguyen NX, Kuchle M, Naumann GO. Long-term follow-

up of intraocular pressure after penetrating keratoplasty for keratoconus and Fuch dystrophy: comparison of mechanical and excimer laser trephination. *Cornea*. 2002 May; 21 (4): 368-73.

2- Nguyen NX, Langenbucher A, Seitz B, Kuchle M, Naumann GO. Impact of increased intraocular pressure on long-term corneal endothelial cell density after penetrating keratoplasty. *Ophthalmologica*. 2002 Jan-Feb; 216 (1): 40-4.

3- Franca ET, Arcieri ES, Arcieri RS, Rocha FJ. A study of glaucoma after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2002 Apr; 21 (3): 284-8.

4- Kirkness CM, Ficker LA. Risk factors for the development of postkeratoplasty glaucoma. *Cornea* 1992 Sep; 11: (5): 427-432.

5- Kirkness CM, Moshegov C. Post-keratoplasty glaucoma. *Eye* 1988; 2 (suppl): S 19-26.

6- Simmons RB, Stern RA, Teekhasaene C, Kenyon KR. Elevated intraocular pressure following penetrating keratoplasty. *Trans Ophthalmol Soc* 1990; 87: 90-91.

7- Chien AM, Schmidt CM, Cohen EJ, Rajpal RK, Sperber LTD, Rapuano CJ, Moster M, Smith M, Laibson PR. Glaucoma in the immediate postoperative period after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 711-714.

8- Foulks GN. Glaucoma associated with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 1987; 94: 871-874.

9- Gilvarry AME, Kirkness CM, Steele AD, Rice NSC, Ficker LA. The management of postkeratoplasty glaucoma by trabeculectomy. *Eye* 1989; 3: 713-718.

10- Karesh JW, Nirankai VS: Factors associated with glaucoma after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 160-164.

11- Brady SE, Rapuano CJ, Arentsen JJ, Cohen EJ, Laibson PR. Clinical indications for and procedures associated with penetrating keratoplasty, 1983-1988. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 18-122.

12- Polack FM. Glaucoma in keratoplasty. *Cornea* 1988; 7: 67-69.

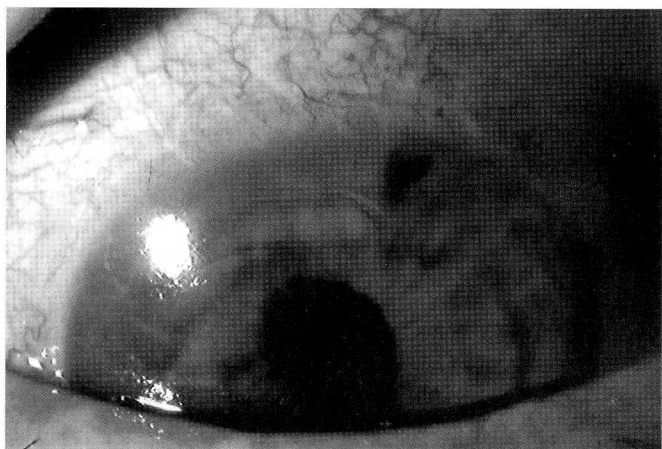
TABLA 1: MECANISMOS DEL GLAUCOMA SECUNDARIO

Lesión de la malla trabecular
Inflamación postoperatoria
Cierre crónico del ángulo
Persistencia de viscoelástico (en los primeros días)
Inducido por corticoides
Condiciones preexistentes

TABLA 2: COMPLICACIONES DE LA QUERATOPLASTIA PENETRANTE

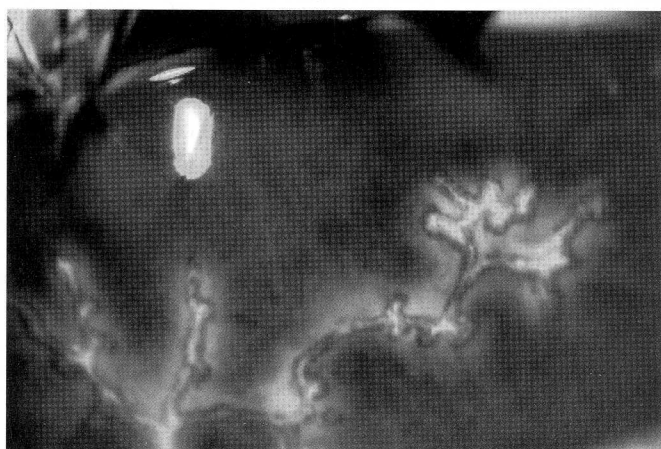
MAS COMUNES	
PIO elevada (a corto y largo plazo)	
Herida filtrante	
Defecto epitelial	
Rechazo del injerto	
Astigmatismo	
Catarata	
MENOS COMUNES	
Hemorragia retrobulbar	
Fracaso primario del injerto	
Úlcera corneal	
Endoftalmitis	
Desprendimiento de retina	
Dehiscencia de la herida	
Hemorragia expulsiva	

Figura 1.



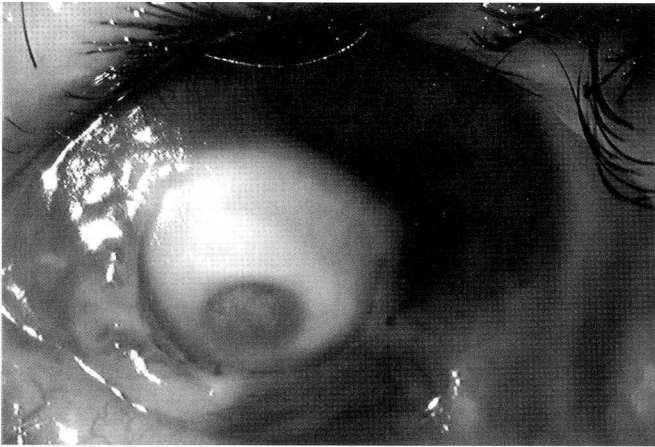
Queratopatía bullosa por LIO en cámara anterior. Edema corneal y pliegues en membrana de Descemet.

Figura 2.



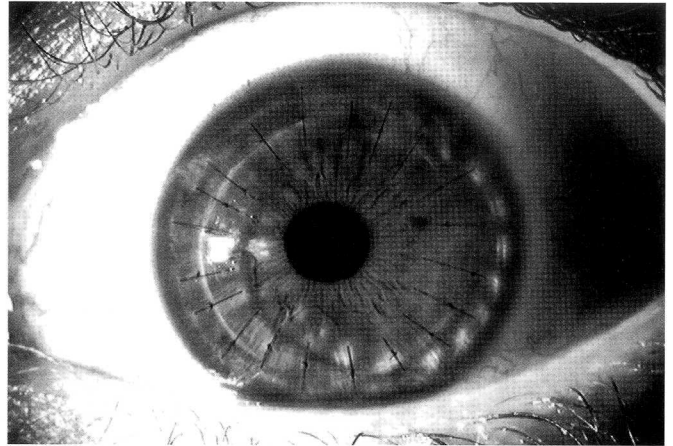
Queratitis herpética con úlcera dendrítica.

Figura 3.



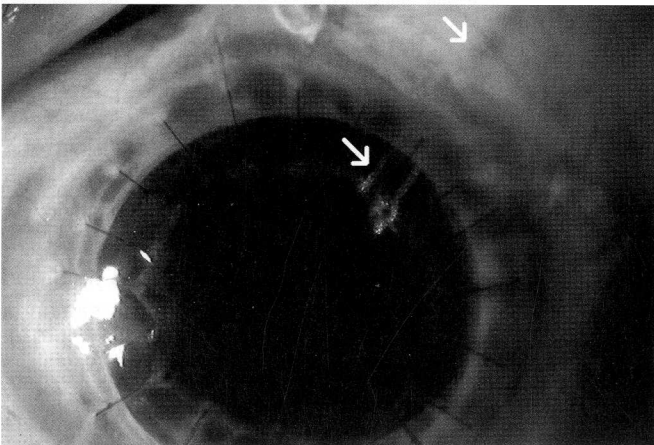
Absceso corneal con hipopion y turbidez en cámara anterior.

Figura 4.



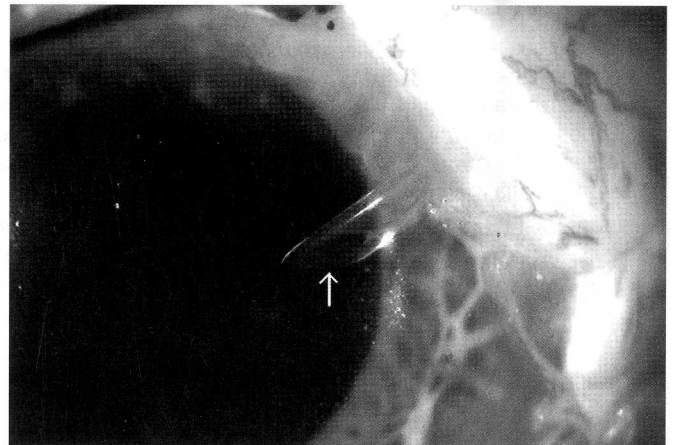
Queratoplastia penetrante con suturas sueltas. Botón donante de 8 mm de diámetro.

Figura 5.



Queratoplastia con una válvula de Ahmed. Las flechas muestran el tubo de drenaje en cámara anterior.

Figura 6.



Tubo de la válvula de Ahmed en cámara anterior y extremo biselado (flecha).

Sutura meniscal artroscópica asociada a la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior

Arthroscopic meniscal suture associated with reconstruction surgery of the anterior cruciate ligament

Palanca Martín, D., García-Alvarez, F., Lumbreras Virgos, R., Castro, A., García Gutierrez, C.

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza. Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica.

RESUMEN:

Revisamos 7 casos de rotura meniscal asociada a inestabilidad crónica anterior de rodilla por rotura del ligamento cruzado anterior con cuatro años después de la cirugía. Todos los casos fueron tratados, durante el mismo procedimiento quirúrgico, procediendo en primer lugar a efectuar la reparación meniscal y seguidamente la ligamentoplastia mediante autoinjerto antólogo HTH.

Debido a los buenos resultados obtenidos, consideramos que la sutura meniscal, siempre que ésta sea posible, debería ser un gesto quirúrgico añadido, en el transcurso de la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior.

PALABRAS CLAVE

Artroscopia; Sutura meniscal; Reconstrucción LCA.

SUMMARY

We review 7 cases of meniscal rupture associated with chronic anterior instability of the knee due to rupture of the ACL with two years evolution after surgery. In all the cases, and by means of arthroscopic techniques, we have proceeded to carry out, at the same time, the repair both of the damaged meniscus with meniscal suture and the reconstruction of the ACL by means of autologous ligamentoplasty with Bone-Tendon-Bone.

Due to the good results obtained, we consider that meniscal suture, whenever possible, should be an added surgical gesture, in the reconstruction surgery process of anterior cruciate ligament.

KEY WORDS

Arthroscopic techniques, meniscal suture, reconstruction of the ACL.

INTRODUCCION:

La rotura meniscal durante la cirugía de reconstrucción del LCA, representa siempre un verdadero dilema al cirujano que la realiza, siendo él quien debe decidir, basándose en la localización y la extensión de la rotura meniscal, si se debe de reparar, extirpar o dejar sin hacer nada. No obstante es sabida la importancia que representa el menisco para preservar el futuro articular evitándose así, importantes cambios degenerativos^(1, 2, 3, 4).

Los últimos avances en la reparación meniscal han logrado que se hayan producido un mayor incremento de las suturas meniscales, las cuales han pasado de ser sólo un 7% antes de la introducción de las flechas o arpones meniscales, a un 19% tras la incorporación de los mismos al arsenal terapéutico artroscópico⁽⁵⁾. Además, con la reciente introducción de los métodos "todo dentro", se ha logrado reparaciones más fáciles y rápidas, pudiéndose utilizar sistemas de fijación biodegradable.

La incidencia de rotura meniscal asociada a inestabilidad crónica del LCA varía con el nivel de actividad que desarrolla cada paciente y con el tiempo que transcurre desde que se produce la rotura del LCA y la reconstrucción del

Correspondencia: Daniel Palanca Martín.
C/ Condes de Aragón 14 2ª B - 50009 Zaragoza
Teléfono 976562487 - E-mail: dpalanca@comz.org

mismo, no obstante hay autores que la consideran alrededor del 98%⁽⁶⁾.

Por otra parte, parece demostrado que en inestabilidad crónica del LCA, es el menisco interno el que se ve más frecuentemente comprometido: 86,9%⁽⁷⁾, siendo las roturas periféricas, del cuerno posterior o en asa de cubo las más habituales.

El propósito de este trabajo, es revisar los casos tratados mediante sutura meniscal durante el tiempo de la cirugía de reconstrucción del LCA, valorando su evolución a distancia en el tiempo.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos tenido ocasión de revisar 7 casos de rotura meniscal asociada a inestabilidad crónica anterior de rodilla por rotura del LCA con una evolución de cuatro años tras la cirugía. En todos los casos hemos procedido a efectuar de forma conjunta y mediante técnicas artroscópicas, la reparación tanto del menisco dañado mediante una sutura meniscal como a la reconstrucción del LCA mediante una ligamentoplastia autóloga con HTH.

Con el paciente en decúbito supino y la rodilla del lado afectado en flexión de 90°, con manguito de isquemia colocado en la raíz del muslo sin hinchar, se procede a efectuar una revisión artroscópica articular determinando las estructuras lesionadas así como la localización en zona blanca o roja de la lesión meniscal y poder evaluar si es suturable o no.

En aquellos caso en los que se decidió realizar la sutura meniscal, se procedió en primer lugar a cruentar los bordes de la rotura para favorecer la posterior cicatrización meniscal. En lo referente a la sutura, ésta, se efectuó mediante una técnica "todo dentro" cuando la rotura se encuentra en el cuerpo meniscal y con un punto de "fuera adentro" cuando se trata de una desinserción parameniscal. Para la sutura "todo dentro" utilizamos el sistema de reparación meniscal de Mitek (Ethicon, Johnson & Johnson Company), mientras que si asociamos una sutura de "fuera adentro", utilizamos material de sutura no reabsorbible. (Fig. 1)

Seguidamente, procedíamos a la extracción del autoinjerto HTH, utilizando la porción central del tendón rotuliano con pastilla ósea del polo inferior de la rótula de 25 mm de longitud y 30mm

de la tuberosidad anterior de la tibia, y con un diámetro en todos los casos de 10mm, insuflando en este momento el manguito de isquemia para la realización de la ligamentoplastia. (Fig. 2)

En todos los casos se trataba de roturas meniscales de tipo longitudinal más o menos extensas, situadas en zona ancha meniscal. En cinco de los casos se trataba del menisco interno, mientras que en dos casos estaba afectado el menisco externo. Para la sutura meniscal, se han utilizado habitualmente ganchos de Mitek o material no reabsorbible en el caso que se tratase de desinserción parameniscal, con la finalidad de dar una mayor estabilidad.

En cuanto a la evolución postoperatoria, todos los casos fueron dados de alta hospitalaria con una estancia media de 6,2 días de hospitalización, realizando en todos ellos una movilización pasiva motorizada entre 0° y 90°, dejando al alta libertad absoluta para la movilidad según tolerancia y sin aplicar ningún tipo de rodillera articulada. La descarga absoluta de la extremidad se mantuvo durante un periodo de 4 semanas ayudado de bastones ortopédicos, permitiendo la carga parcial pasado ese tiempo y la carga total a los tres meses postoperatorios.

Los pacientes fueron revisados clínicamente de forma ambulatoria por consultas externas a los 3, 6, 9 y 24 meses de la intervención quirúrgica, comprobando en las distintas revisiones la valoración tanto objetiva como subjetiva del paciente mediante la tabla de valoración IKDC. Asimismo se comprobó la evolución de la plastia mediante la exploración del desplazamiento anterior de la tibia con KT-1000 y exploración radiológica tanto en proyección antero-posterior como lateral en extensión completa para determinar situación de los túneles óseos así como posible conflicto en el techo de la escotadura intercondílea (según la medición radiológica de Jonsson⁽⁸⁾).

RESULTADOS:

Los siete casos estudiados eran varones, con edad media de 31.7 años (rango, 39-27 años), siendo la rodilla derecha la más frecuentemente afectada. El tipo de accidente que provocó la lesión fue el deportivo en todos los casos. En ningún caso la rodilla había sido intervenida previamente, y en todos los casos la rodilla contralateral

estaba normal. La estancia hospitalaria media fue de 6.2 días.

El tipo de ligamentoplastia utilizada fue en todos los casos, H-T-H autólogo. En dos de los casos se encontraron lesionados ambos meniscos; se realizó sutura del menisco interno en seis casos (en cuatro casos con técnica "todo-dentro" y en dos casos con técnica "fuera-dentro") y meniscectomía selectiva en un caso. El menisco externo fue suturado en un caso (con técnica "todo-dentro"). La lesión más frecuente susceptible de sutura fue la rotura en "asa de cubo" del tercio posterior del menisco interno.

Con respecto a la escala de valoración IKDC a la distancia máxima de dos años, dos casos expresaron un valor final A (normal) y cinco casos, un valor final B (casi normal).

En relación al desplazamiento anterior de la tibia medido con KT-1000 a los dos años de la intervención, hubo una diferencia media con respecto a la rodilla contralateral de 2.7mm.

Finalmente, y siguiendo las referencias de Jonsson et al. (8), la localización media del túnel femoral fue del 0.36 (N: 0.34+0.04). Referente al túnel tibial, en el plano anteroposterior, la cifra media obtenida en nuestros casos fue del 0.45 (N: 0.48+0.03), es decir un discreto desplazamiento hacia medial, casi superponible con los valores normales. En el plano lateral, la posición del túnel tibial media fue de 0.32 (N: 0.30+0.04), esto es, ligeramente posterior.

DISCUSION:

Sabemos, que el porcentaje de curación meniscal varía de acuerdo a la estabilidad articular de la rodilla. Así, en rodillas inestables por rotura del LCA, el porcentaje de curación de la rotura meniscal es de un 30%, frente a un 60% aproximadamente que se produce en rodillas estables⁽⁹⁾, por otra parte en rodillas en las que concurren una reconstrucción del LCA, el porcentaje de curación meniscal varía del 83% al 93%⁽¹⁰⁾.

Estudios realizados por Johnson et al.(11) superiores 10 años, muestran como en rodillas con menisco reparado no han mostrado cambios radiológicos que hagan sospechar en una evolución hacia la gonartrosis, por lo que el papel que juega el menisco en la biomecánica articular es de una importan-

cia capital, como ha sido ampliamente documentado^(1, 2, 3, 4).

Por otra parte sabemos que el menisco interno es un estabilizador secundario de la rodilla, por lo que una meniscectomía total de este menisco conlleva a un importante desplazamiento antero-posterior de dicha rodilla lo que ocasionaría una invariable evolución hacia un proceso degenerativo articular.

No obstante, es difícil poder determinar durante el seguimiento clínico del paciente, que la curación meniscal se ha establecido en su totalidad dado que para ello sería preciso la realización de una segunda artroscopia de la que habitualmente no desean ser sometidos los pacientes, máxime cuando la evolución clínica suele ser muy satisfactoria, por lo que deberemos de guiarnos de la escala de valoración objetiva y subjetiva del IKDC así como de la posible realización de un RNM a distancia de al menos dos años de evolución en la que es difícil poder establecer la completa curación meniscal.

En las roturas meniscales, presentan un mejor pronóstico, aquellas que se sitúan en la periferia del menisco que las que se sitúan en parte más central y por tanto menos vascularizadas⁽¹²⁾; además las roturas que afectan al menisco lateral también presentan mejor pronóstico que las que asientan en el menisco medial⁽⁶⁾.

Autores como Shelbourne y Rask⁽⁵⁾, consideran que se debe proceder a efectuar una reparación meniscal cuando la rotura se sitúe en zona parameniscal o zona vascular periférica, cuando se trata de roturas verticales, cuando la rotura está cerca de la zona de máximo espesor, o cuando la rotura sea mayor de 1 cm. de longitud, mientras que hay autores como Weiss et al.⁽¹³⁾, que consideran que cuando el desgarro meniscal es de 1 cm. o menos, pueden curar por sí solas. Por su parte Kimura⁽¹²⁾, concluye que la longitud del desgarro no afecta sustancialmente al porcentaje de curación.

La estabilidad de la lesión meniscal, también parece ser un factor determinante para algunos autores como Shelbourne y Rask⁽⁵⁾, quienes consideran, que en la decisión para reparar la lesión meniscal, debe de tener en cuenta si se trata de una lesión estable o inestable, considerando a esta última cuando el fragmento meniscal se encuentra desplazado dentro de la escotadura inter-

condilea. En este sentido, cuando se trata de una rotura estable y de una longitud de 1 cm., ésta, podrá ser tratada de forma exitosa con la simple abrasión en la zona de la rotura.

A la hora de establecer la indicación de preservar el menisco, nosotros hemos mantenido nuestros propios criterios y en ese sentido hemos actuado procurando ser lo más conservadores posible, de manera que en los pacientes en los que la rotura permitía una buena reducción, procedimos a realizar la sutura, incluyendo aquellas roturas en donde es difícil establecer si se encuentra en zona vascular o no, así como despreciando el tamaño de la rotura o la estabilidad de la misma, habiendo primado siempre el procurar ser lo más conservadores posible con el tejido meniscal con el fin de evitar cambios degenerativos articulares a largo plazo. Por otra parte hemos confiado en la teoría de Arnoczky et al.⁽¹⁴⁾, considerando que los defectos meniscales en zona avascular pueden curar si se introduce un coágulo de fibrina en la zona del defecto. Dado que con la cirugía de reconstrucción del LCA se produce un amplio hemartros, esto, ocasionará la formación de un coágulo en el lugar de la sutura conteniendo factores de crecimiento derivados de las plaquetas y fibronectina que estimulan la actividad celular local, favoreciéndose la cicatrización meniscal. No obstante, no siempre es posible ser conservadores con el tejido meniscal por lo que en la mayoría de las situaciones, nos vemos abocados a realizar meniscectomías parciales.

En lo referente al programa de rehabilitación, tampoco parece existir unanimidad, por lo que hay autores que prefieren ser más conservadores limitando la carga y la movilidad hasta las 4 semanas tras la cirugía⁽⁶⁾, mientras que otros prefieren realizar un programa acelerado de rehabilitación⁽¹⁵⁾. Nosotros hemos preferido realizar una movilización pasiva motorizada inmediata a la cirugía manteniendo en descarga absoluta de la extremidad intervenida hasta las 4 semanas, permitiendo la carga progresiva con ayuda de bastones ortopédicos a partir de esa fecha hasta los tres meses postoperatorios y limitando la práctica deportiva como correr o saltar hasta los 6 meses.

Este estudio se concentró en un grupo de pacientes con rotura del menisco medial o lateral y rotura invete-

rada del LCA, tratados conjuntamente mediante la sutura meniscal y la reconstrucción del LCA. Los resultados de este estudio demuestran la eficacia de la sutura meniscal.

CONCLUSIONES:

Deberemos tener presente, el papel estabilizador que desempeña en la rodilla el menisco interno, procurando ser lo más conservador posible con esta estructura, y tratando de repararla siempre que esté asociadas a inestabilidades anteriores de rodilla.

El amplio hemartros que se origina tras la cirugía de reconstrucción del LCA, favorece la formación de un coágulo en el lugar de la sutura del menisco con gran contenido en factores de crecimiento derivados de las plaquetas y fibronectina que estimulan la actividad celular local, favoreciendo por tanto la cicatrización meniscal.

Debido a los buenos resultados obtenidos, consideramos que la sutura meniscal, siempre que ésta sea posible, debería ser un gesto quirúrgico añadido, en el transcurso de la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior.

BIBLIOGRAFÍA:

- Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J. Bone Joint Surg.* 1948; 30-B: 664-670.
- Johnson RJ, Kettelkamp DB, Clark W, Leaverton P. Factors affecting late results after meniscectomy. *J. Bone Joint Surg.* 1974; 56-A: 719-729.
- Seral F, Palanca D. Secuelas de las meniscectomías. *Rev. Esp. de Cir. Osteoart.* 1980; 15: 75-99.
- Tapper EM, Hoover NW. Late results after meniscectomy. *J. Bone Joint Surg.* 1969; 51-A: 517-526.
- Shelbourne KD, Rask BP. The sequelae of salvaged nondegenerative peripheral vertical medial meniscus tears with anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2001; 17: 270-274.
- Warren RF. Meniscectomy and repair in the anterior cruciate ligament-deficient patient. *Clin Orthop* 1990; 252: 55-63.
- Kornblatt I, Warren RF, Wickiewicz TL. Long-term follow-up of anterior cruciate ligaments reconstruction using the quadriceps tendon substitution for chronic anterior cruciate ligament insufficiency. *Am. J. Sport Med* 1988; 16: 444.
- Jonsson H, Elmqvist LG, Kärrholm J, Tegner Y. Over-the-top or tunnel reconstruction of the anterior cruciate ligaments?. A pros-

pective randomised study of 54 patients. J Bone Joint Surg 1994; 76B: 82-87.

Gill SS, Diduch DR. Outcomes after meniscal repair using the meniscus arrow in knees undergoing concurrent anterior cruciate ligament reconstruction. Arthroscopy 2002; 18: 569-577.

Warren RF, Marshall JI. Injuries of the anterior cruciate and medial collateral ligaments of the knee. Retrospective analysis of

clinical records – Part I. Clin Orthop 1978; 136: 191.

Johnson MJ, Lucas GL, Dusek JK, et al. Isolated arthroscopic meniscal repair: A long-term outcome study (more than 10 years). Am J Sport Med 1999; 27: 44-49.

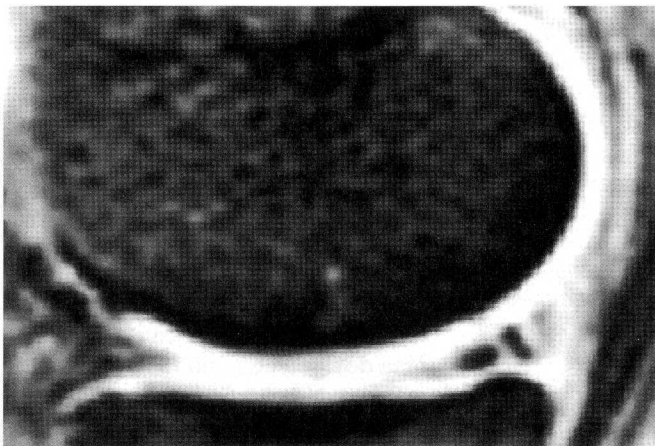
Kimura M, Shirakura K, Hasegawa A, Kobuna Y, Nijijima M. Second look arthroscopy after meniscal repair. Factors affecting the healing rate. Clin Orthop 1995; 314: 185-191.

Weiss CB, Lundberg M, Hamberg P, DeHaven KE, Gillquist J. Non-operative treatment of meniscal tears. J Bone Joint Surg 1989; 71-A: 811-822.

Arnoczky SP, Warren RF, Spivak JM. Meniscal repair using an exogenous fibrin clot. J Bone Joint Surg 1986; 68-B: 106-110.

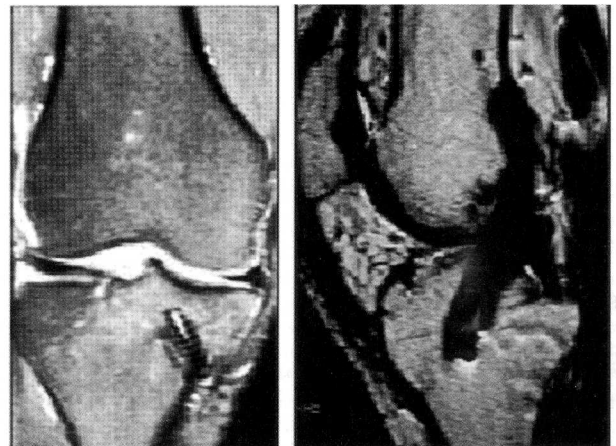
Barber FA, Click SD. Meniscus repair rehabilitation with concurrent anterior cruciate reconstruction. Arthroscopy 1997; 13: 433-437.

Figura 1.



Visión de la sutura meniscal del cuerno posterior del menisco interno mediante RMN

Figura 2.



Aspecto de la plastia del LCA en cortes coronal y sagital mediante RMN

Niveles de colinesterasa plasmática en una población adulta sana.

Plasma cholinesterase levels in a healthy adult population

JM Opla Benabarre

Servicio de Anestesiología. Hospital Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza

RESUMEN

Introducción. La actividad colinesterasa plasmática tiene un especial interés tanto en anestesiología como en cuidados intensivos. En éste estudio se busca una relación entre la actividad colinesterasa plasmática y factores como edad y sexo en una población sana.

Métodos. Se han incluido 992 pacientes quirúrgicos mayores de 10 años, pertenecientes a los grupos ASA I y II, en los que se ha medido la colinesterasa plasmática como parte de su estudio preoperatorio. Los pacientes fueron divididos en grupos por edad y sexo.

Resultados. Edad: se han encontrado diferencias significativas entre los grupos de edad en varones ($p < 0.05$), con valores mayores en el grupo de edad 41-50 años. Las variaciones en los grupos de edad de mujeres no fueron significativas.

Sexo: cuando consideramos edades entre 11 y 40 años el valor promedio fue siempre significativamente mayor ($p < 0.05$) en los grupos de edad varón que en los grupos de edad mujer, mientras que en los grupos de edad 61-80 años de mujeres los valores fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) que en los varones.

Discusión. Concluimos que el factor sexo debe ser considerado como significativo dado que los varones obtienen valores significativamente mayores hasta los 40 años y viceversa en sujetos entre 61 y 80 años. La edad también es un factor significativo en las mujeres dado que obtienen valores significativamente mayores hasta los 41-50 años para ir disminuyendo en los grupos de edad mayores.

PALABRAS CLAVE:

Colinesterasa, sexo, edad.

SUMMARY

Background. Serum cholinesterase activity has a special interest both in anaesthesiology and intensive care units. This study looks into the relationship between serum cholinesterase activity and factors such as sex and age in a healthy population.

Methods. 992 surgical patients up to 10 years old, meeting the criteria for the ASA groups I-II and requiring preoperative assessment, plasma cholinesterase measurement included, were studied. Patients were divided into sex and age groups.

Results. Age: there are significant variations among groups of age in males ($p < 0.05$) reaching the highest values in the 41-50 years-old group. Variations in the female groups of age were not significant.

Sex: regarding ages between 11 and 40 years old the average value was always higher in the male group than in the female group ($p < 0.05$), meanwhile females get higher average values from 61 to 80 years old ($p < 0.05$).

Discussion. We conclude that sex must be considered a significant factor since males scored higher than females up to 40 years old and viceversa in subjects aged from 61 to 80 years old. Age is also a significant factor among males since significant increasing values appear until the 41-50 years old group and decreasing values in older groups.

KEY WORDS:

cholinesterase, sex, age.

INTRODUCCION

Con el término genérico de colinesterasa designamos una familia de enzimas que hidrolizan los ésteres de colina. Su función principal es acabar con la acción de la acetilcolina (Ac) en las sinapsis de las terminaciones nerviosas colinérgicas o en los órganos efectores. Además, existen algunas sustancias que inhiben a la acetilcolina, las anticolinesterasas (anti-Ac), que causan la acumulación de Ac en los receptores produciendo efectos debido a su excesiva estimulación.

Existen dos tipos de acetilcolina en el organismo, con diversas variaciones y una confusa variedad de nombres. El primer tipo de ellos es el llamado acetilcolinesterasa, también conocido como colinesterasa verdadera, específica, genuina o colinesterasa tipo I. Se puede encontrar en los eritrocitos, terminaciones nerviosas, pulmones, bazo y en el cerebro, existiendo en diversas formas moleculares. El segundo tipo es conocido como pseudocolinesterasa (PsC) y también como colinesterasa plasmática, sérica, falsa, butirilcolinesterasa, inespecífica o tipo II. Se puede encontrar en el plasma, donde se conocen más de once variantes isoenzimáticas.

El presente estudio se refiere a ésta última (PsC), la cual tiene preferencia por los ésteres de colina y los ácidos alifáticos. Se sintetiza en el hígado, nor-

malmente con exceso de producción, por lo que incluso en pacientes con hepatopatías graves únicamente aparece un pequeño retraso en su acción, aunque en éstos casos pueden aparecer niveles tóxicos en plasma de anestésicos locales tipo éster u otras sustancias que sufren un metabolismo mediado por PsC.

La PsC tiene un especial interés tanto en Anestesiología como en las Unidades de Cuidados Intensivos porque desempeña un importante papel en el metabolismo de ciertas drogas, como los relajantes musculares. Además, con respecto a las Unidades de Cuidados Intensivos, está relacionada con algunos casos de intoxicación por agentes organofosforados usados en agricultura y otros sectores(1). En general, la medida de la actividad de la PsC se usa para evaluar la función hepática, predecir la susceptibilidad a la apnea prolongada tras la administración de succinilcolina como relajante muscular y para determinar la exposición excesiva a los insecticidas organofosforados.

La actividad PsC puede verse afectada por diversos procesos tanto fisiológicos como patológicos, tales como edad, embarazo, puerperio, obesidad, enfermedades hepáticas (2), uremia, cáncer, infecciones agudas y quemados. Por otra parte, su actividad disminuye tras ciertos procedimientos médicos, como plasmaféresis (3,4), cirugía cardíaca (5), uso de drogas citostáticas (6,7) o esmolol(8), así como en estados de malnutrición (9).

Por otra parte, existen diversas variantes genéticas que vienen determinadas por dos genes polimórficos, E1 y E2. Del gen E2 se conocen dos alelos (E2+ y E2-), mientras que del gen E1 se conocen más de 4 alelos (E1u o usual, E1a o atípico, E1f o resistente a fluoruro, E1s o silencioso, las formas silentes Et1 y Er1, o las variantes Ek1 y Ej1 entre otras) (10, 11). En presencia de una PsC genéticamente atípica puede producirse un bloqueo más o menos prolongado, en dependencia de tratarse de una forma homocigótica, calculado en un 4% de la población europea(13) o aún mayor (14), o heterocigótica (1/2800 de la misma)(10).

Diversos autores han realizado diferentes estudios buscando una relación entre factores tales como edad, sexo o distribución geográfica y actividad total

de PsC. En éste trabajo se ha buscado una relación entre edad y sexo con la actividad PsC total en la población adulta sana de nuestro entorno, ya que hasta la actualidad no se había realizado en la comunidad aragonesa. La población incluida en éste trabajo es la programada para diversos procedimientos quirúrgicos menores, en la que se ha medido la actividad PsC plasmática total, obviando las variantes genotípicas, como parte del estudio preoperatorio. La finalidad principal ha sido conocer la relación entre la actividad total de PsC y los dos factores citados, con una especial referencia a los grupos de mayor edad por representar una importante y creciente proporción en la población aragonesa.

Considerando la anestesiología, una cada vez mayor cantidad de población de edades avanzadas se somete a procedimientos tanto anestésicos como quirúrgicos y, sin embargo, éste grupo de población rara vez está incluida en estudio sobre fármacos, metabolismo o biotransformación. La determinación de los niveles de PsC en nuestro medio puede servir de guía en la capacidad de biosíntesis hepática, inusual sensibilidad a succinilcolina o intoxicación por pesticidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la realización de éste estudio se han incluido 992 pacientes quirúrgicos, pertenecientes a los grupos I y II de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) que comprenden tanto a pacientes sanos como a aquellos con enfermedad sistémica leve sin limitación funcional(15). Todos ellos iban a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos menores (cirugía mayor ambulatoria) para los que se requería estudio preoperatorio incluyendo determinación de PsC plasmática.

Fueron descartados todos aquellos enfermos con enfermedades degenerativas, como diabetes mellitus, cardiopatías, hepatopatías o cáncer, entre otras. Tampoco se incluyeron enfermos menores de diez años dado que el estudio está referido a la edad adulta exclusivamente y porque éste grupo de edad posee características propias en cuanto a metabolismo y producción de PsC.

Todos los pacientes incluidos en el trabajo fueron por fin distribuidos en grupos de edad de diez en diez años y según su sexo, de forma que resultaron

16 grupos a estudio. Su distribución queda reflejada en la tabla 1.

Tras obtención de 5 ml de sangre venosa, la muestra fue procesada en analizador según el método de Ellman comúnmente usado en nuestro medio (16). La actividad PsC viene dada en Unidades / litro (U/L).

Los resultados obtenidos en las determinaciones analíticas fueron sometidos a estudio con el estadístico de Kolmogor-Smirnov con la corrección de Lilliefors para comprobar su distribución normal. Previamente a la utilización de los tests paramétrico, para su interpretación se utilizó el test de Levene para la homogeneidad de varianzas. Posteriormente se usó el test ANOVA para dos factores para determinación de variaciones significativas intergrupos de edad, sexo y su interacción, que tras la comprobación de su significación, se aplicó los tests a posteriori de DHS de Tukey en el caso de varianzas iguales y el de Games-Howel, cuando las varianzas no eran iguales. Por fin, mediante el t-test se estudiaron las variaciones significativas comparando el mismo grupo de edad de cada sexo. En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$

RESULTADOS

Todos los valores registrados en los casos a estudio estaban dentro de los rangos de normalidad, tratándose además de personas sanas. Se describen a continuación los resultados estadísticos obtenidos teniendo en cuenta los factores edad y sexo por separado y su interacción. Tras la aplicación del anova para dos factores, comprobamos que hay diferencias significativas en el caso de los grupos de Edad ($F=4.243$; $p < 0.05$) y su interacción con el sexo ($F=15081$; $p < 0.05$), no así entre sexos ($F=2.875$; $p > 0.05$).

Edad

Cuando estudiamos los valores obtenidos por los diferentes grupos de edad independientemente del mismo sexo, tras un ligero descenso, aparece un aumento progresivo de valores a los 50 años, para posteriormente ir sufriendo un descenso mantenido hasta el último grupo de edad a estudio (Gráfico 1). Tras la comprobación de diferencias, verificamos que de 20 a 30 años, son significativamente inferiores con respecto al punto más alto correspondiente al grupo de edad de "50 a 60 años". El

descenso que se produce a continuación, el grupo de "> 80 años" es significativamente inferior con respecto al valor de PsC del grupo de edad de "50 a 60 años".

Si analizamos la evolución etaria por sexos (Gráfico 2), encontramos que no hay diferencias significativas en los hombres ($F=1'96$; $p>0'05$); contrariamente al comportamiento de los niveles de PsC en las mujeres, en las vemos que existen diferencias significativas ($F=11'83$; $p<0'05$), presentándose dos tramos de edad claros antes de los 50 años y después, encontrando diferencias significativas entre ambos tramos, no así dentro de cada tramo entre los niveles de PsC entre sus edades.

Sexo

Para estudiar la significación entre los valores obtenidos en el mismo grupo de edad de los dos sexos se ha utilizado el t-test de Student. Estos valores medios han sido siempre significativamente mayores ($p<0.05$) en el grupo varones que en el grupo mujeres entre los 11 y los 40 años. Sin embargo, éstas diferencias se van acortando y dejan de ser significativas entre los 41 y 60 años, al mismo tiempo que los valores promedio van siendo cada vez mayores en los grupos mujer. De ésta forma, en los grupos de edad de 60 y 70 años las diferencias vuelven a ser significativas ($p<0.05$) pero ésta vez ya debido a los mayores valores obtenidos por los grupos mujer. Por encima de ésta última edad, las diferencias vuelven a ser no significativas. Todos éstos valores aparecen reflejados en la tabla 2.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en diferentes estudios realizados en diversas partes del mundo pueden resultar confusos por la diversidad de poblaciones estudiadas así como por el amplio rango de valores que pueden ser obtenidos en una población sana. En éste trabajo se exponen los resultados obtenidos en habitantes de nuestra Comunidad y en individuos sanos.

Edad

Considerando los diferentes grupos de edad dentro de cada sexo, hemos encontrado unas variaciones estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre los varones, en los que se encuentra un progresivo aumento en la actividad PsC

hasta las edades 41-50 años, para ir declinando posteriormente. Las variaciones en los grupos de edad entre las mujeres no fueron estadísticamente significativas.

En un estudio similar realizado por Singh (17) en adultos del noroeste de la India, se encontró que los niveles de PsC eran significativamente más altos en los sujetos mayores de 30 años que en los menores de ésta edad.

Por su parte, Brock (18,19) en un modelo de regresión múltiple que incluía factores tales como peso corporal, altura, edad y sexo, encontró que los niveles de PsC no estaban influenciados por la edad, pero sí estaban muy influenciados por el peso corporal y la altura (al menos en algunos fenotipos). También encontró algunas variaciones individuales en un periodo de estudio de 8 meses (20), por lo que puede ser más complejo el estudio de sus resultados.

En el mismo sentido parecen ir los resultados obtenidos por García-López (16) en su estudio sobre cambios fisiológicos en la colinesterasa eritrocitaria, no habiendo encontrado diferencias significativas en la actividad colinesterasa eritrocitaria en sujetos de más de diez años de edad del mismo sexo, de una población homogénea.

Cuando consideramos la población anciana, Abou-Hatab (24) ha encontrado en un estudio reciente en voluntarios sanos de hasta 85 años que no había una correlación entre la actividad PsC (así como otras enzimas) y la edad avanzada.

Aunque éste estudio está referido a la edad adulta en situaciones habituales, hemos de señalar que diversos autores sí que han encontrado cambios en la actividad PsC durante el embarazo. Autores como Evans (21) han encontrado una disminución de hasta un 25% en la actividad PsC durante el embarazo. Este hallazgo ha sido confirmado por Whittaker (22), quien también ha encontrado una reducción en la actividad PsC en la mujer embarazada. Además, éstos niveles se encuentran más reducidos todavía durante los 3-4 primeros días postnatales, como indica Robson (23) en su estudio. Estos resultados parecen enfrentados a los obtenidos por Rumenack (25) que ha encontrado una elevación estadísticamente significativa de la actividad de la colinesterasa eritrocitaria en mujeres embarazadas, y por Gonzá-

lez Horta (26) quien ha encontrado un aumento significativo de los niveles de PsC materna tanto en el tercer trimestre como al nacimiento respecto a los niveles de mujeres no embarazadas.

Por su parte, en el recién nacido la concentración de PsC es la mitad de la del adulto (27), no alcanzándose los niveles de actividad del adulto hasta los 6 meses. Por ello se han medido los niveles de PsC en sangre de cordón umbilical como marcador de madurez pero con poco o ningún valor (28). En edades posteriores, en un estudio referido a niños mayores de 8 años, Jagarinec (29) ha encontrado un mayor rango de valores de PsC que en los adultos.

Sexo

Nuestros resultados muestran una mayor actividad de PsC en los grupos hombre que en los grupos mujer de forma estadísticamente significativa ($p<0.05$) en las edades comprendidas entre los 11 y los 40 años. En las edades comprendidas entre los 41 y 60 años no hay diferencias significativas. Por fin, las diferencias vuelven a ser estadísticamente significativas ($p<0.05$) entre los 61 y 80 siendo mayores los valores obtenidos por los grupos mujer. En edades mayores no hay diferencias significativas.

Estos resultados estarían en concordancia con los obtenidos por Whittaker (22) y García López (16), quienes han encontrado una actividad PsC significativamente mayor en varones que en mujeres de más de 10 años de edad.

Sin embargo, Singh (17) no ha encontrado diferencias significativas entre los dos sexos y Pinto Pereira (30) en un estudio llevado a cabo en una población mixta de Trinidad, tampoco ha encontrado diferencias en la raza o el sexo.

Chan (31), por su parte, en un grupo de donantes de sangre de Malasia, ha encontrado que el factor sexo influye en la actividad PsC, siendo los valores obtenidos por los varones significativamente mayores que los obtenidos por las mujeres. En éste estudio, el factor raza afecta a la actividad PsC en varones (los malayos obtienen mayores valores y los chinos e indios menores valores). También ha encontrado diferencias significativas en la actividad PsC en mujeres según su grupo sanguíneo (el grupo 0 obtiene

valores significativamente mayores que los obtenidos por el grupo B).

Estas diferencias en los resultados pueden ser explicadas por el hecho de que en algunos estudios los individuos de un mismo sexo no han sido divididos en grupos de edad o bien que los individuos mayores de 60 años no han sido incluidos en el estudio. Por otra parte, nuestros pacientes pertenecen a un grupo racial homogéneo, mientras que en otros estudios, las diferencias encontradas han sido descritas en diferentes razas o en mezclas raciales.

Concluimos que el factor sexo debe ser considerado un factor significativo a la hora de valorar en la clínica la actividad PsC ya que los varones obtienen valores significativamente mayores que las mujeres de los 10 a los 40 años de edad y las mujeres obtienen valores significativamente mayores que los varones de los 61 a los 80 años de edad. De la misma manera el factor edad debe ser tenido en cuenta en mujeres, ya que éstos obtienen unos valores que varían significativamente a lo largo de la vida, con un aumento progresivo de los 10 a los 50 años y un descenso progresivo de los 51 a los 80 años de edad. No se han encontrado valores por debajo de la normalidad en nuestro estudio.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Ratner D, Bar Sella P, Schneeyour A. Seasonal variation in blood cholinesterase activity. *Isr J Med Sci* 1989 May;25(5):247-50.
- 2.-Genc S, Gurdol F, Guvenc S. Variations on serum cholinesterase activity in different age and sex groups. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997 Mar;35(3):239-40.
- 3.-Wood GJ, Hall GM. Plasmaphoresis and plasma cholinesterase. *Br J Anaesth* 1978;50:945-7.
- 4.-Paterson JL, Walsh EJ, Hall GM. Progressive depletion of plasma cholinesterase during daily plasma exchange. *Br Med J* 1979;2:280.
- 5.-Jakson SH, Bailey GWH, Stevens G. Reduced plasma cholinesterase following haemodilutional cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1982;37:319-20.
- 6.-Wang RI, Ross CA. Prolonged apnea following succinylcholine in cancer patients receiving AB-132. *Anesthesiology* 1963;24:363-7.
- 7.-Zsigmond EK, Robins G. The effect of a series of anti-cancer drugs on plasma cholinesterase activity. *Can Anaesth Soc J* 1972;19:75-82.
- 8.-Barabas E, Zsigmond EK, Kirkpatrick AF. The inhibitory effect of esmolol on human plasma cholinesterase. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:332-5.
- 9.-Seiler WO, Stahelin HB. Special aspects of malnutrition in geriatrics. *Schweiz Med Wochenschr* 1995 Feb 4;125(5):149-58.
- 10.-Carrasco MS, Martín ML. Apnea succinilcolínica. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1990;37:346-55.
- 11.-Moreno MT, et al. Estudio de cuatro familias con variante colinesterásica silente. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1990;37:164-7.
- 12.-Whittaker M. Plasma cholinesterase variants and the anaesthetist. *Anaesthesia* 1980;35:174-197.
- 13.-Rosenman KD, Guss PS. Prevalence of congenital deficiency in serum cholinesterase. *Arch Environ Health* 1997 Jan-Feb;52(1):42-4.
- 14.-Casado A, Casado MC, Hors P. Serum cholinesterase variants in Spanish blood donors. *Haematologia (Budap)* 1990;23(4):233-7.
- 15.-Schneider AJL. Assessment of risk factors and surgical outcome. *Surg Clin North Am* 63:1113;1983
- 16.-García López JA, Monteoliva M. Physiological changes in human erythrocyte cholinesterase as measured with the "pH-stat". *Clin Chem* 1988 Oct;34(10):2133-5.
- 17.-Singh S, Verma M, Leelamma CO. Red cell acetyl cholinesterase and plasma cholinesterase activity and genetic variants of plasma cholinesterase in northwest Indian adults. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997 Sep;35(9):357-60.
- 18.-Brock A, Brock V. Factors affecting inter-individual variation in human plasma cholinesterase activity: body weight, height, sex, genetic polymorphism and age. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993 Jan;24(1):93-9.
- 19.-Brock A. Immunoreactive plasma cholinesterase (EC 3.1.1.8) substance concentration, compared with cholinesterase activity concentration and albumin: inter- and intra-individual variations in a healthy population group. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990 Nov;28(11):851-6.
- 20.-Brock A, Brock V. Plasma cholinesterase activity in a healthy population group with no occupational exposure to known cholinesterase inhibitors: relative influence of some factors related to normal inter- and intra-individual variations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990 Jun;50(4):401-8.
- 21.-Evans RT, Wroe JM. Plasma cholinesterase changes during pregnancy. *Anesthesiology* 1980;35:651-4.
- 22.-Whittaker M, Crawford JS, Lewis M. Some observations of levels of plasma cholinesterase activity within an obstetric population. *Anaesthesia* 1988 Jan;43(1):42-5.
- 23.-Robson N, Robertson I, Whittaker M. Plasma cholinesterase changes during the puerperium. *Anaesthesia* 1986;41:243-9.
- 24.-Abou-Hatab K. Relationship between age and plasma esterases. *Age & Ageing* 2001 Jan;30(1):41-5.
- 25.-Rumenjak V. Distribution of human erythrocyte acetylcholinesterase according to age, sex and pregnancy. *Acta Med Croatica* 1998;52 (3):187-9.
- 26.-Gonzalez Horta MC, Casillas Ituarte M, Erives Quezada C. Acetylcholinesterase activity during pregnancy and in the newborn. *Ginecol Obstet Mex* 2000 Jun; 68:231-5.
- 27.-Zsigmond EK, Downs JR. Plasma cholinesterase activity in newborns and infants. *Can Anaesth Soc J* 1971;18:278-85.
- 28.-Warner A, Jang R. Biochemical measurement in cord blood as an indicator of neonatal maturity. *Ann Clin Lab Sci* 1990 Nov-Dec;20(6):398-408
- 29.-Jagarinec N, Flegar-Mestric Z, Surina B. Pediatric reference intervals for 34 biochemical analytes in urban school children and adolescents. *Clin Chem Lab Med* 1998 May; 36(5):327-37.
- 30.-Pinto Pereira LM, Clement Y, Telang BV. Distribution of cholinesterase activity in the population of Trinidad. *Can J Physiol Pharmacol* 1996 Mar;74(3):286-9.
- 31.-Chan L, Balabaskaran S, Delilkan AE. Blood cholinesterase levels in a group of Malaysian blood donors. *Malays J Pathol* 1994 Dec;16(2):161-4.

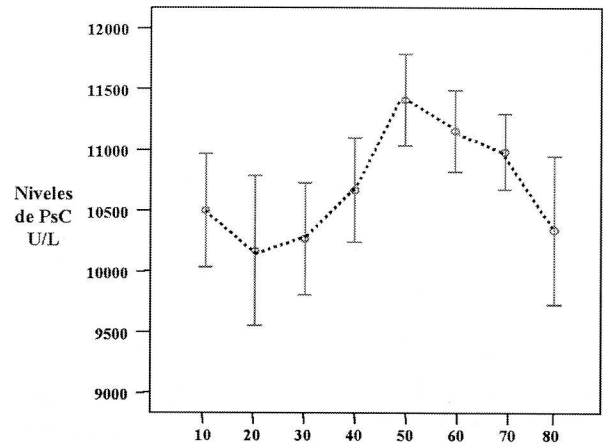
TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR EDAD Y SEXO

Grupos de edad	Varones	Mujeres	Total
10 a 20 años	30	30	60
21 a 30 años	36	39	75
31 a 40 años	40	50	90
41 a 50 años	44	71	115
51 a 60 años	77	92	169
61 a 70 años	103	99	202
71 a 80 años	105	109	214
Más de 81 años	29	38	67
Total	464	528	992

TABLA 2. DATOS OBTENIDOS POR LOS DIFERENTES GRUPOS DEL TOTAL, EDAD Y SEXOS.

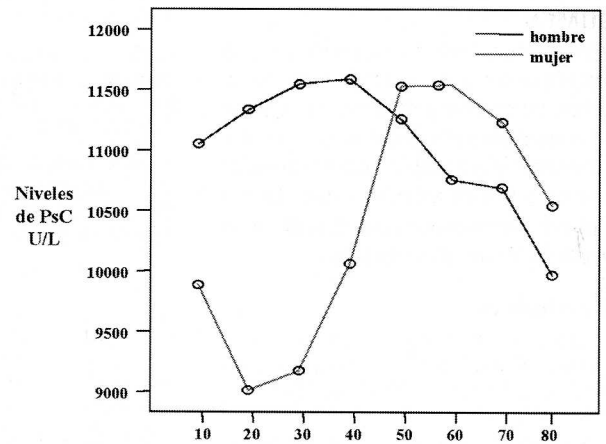
Sexo	Grupos de edad	Media U/L	Desviación típica	95% intervalo de confianza $Z_{\alpha} \pm$ Error estándar
Hombres	10 a 20 años	11052	1797	654
	20 a 30 años	11336	2757	913
	30 a 40 años	11546	2266	702
	40 a 50 años	11587	2783	822
	50 a 60 años	11259	2378	531
	60 a 70 años	10760	2422	468
	70 a 80 años	10690	2405	460
	>= 80 años	9973	2615	969
	Total	10989	2458	224
Mujeres	10 a 20 años	9886	1699	618
	20 a 30 años	9013	2188	696
	30 a 40 años	9176	1636	453
	40 a 50 años	10064	1944	449
	50 a 60 años	11529	2682	548
	60 a 70 años	11542	2509	494
	70 a 80 años	11233	2307	433
	>= 80 años	10546	2549	810
	Total	10704	2460	210
Total	10 a 20 años	10469	1830	471
	20 a 30 años	10127	2723	625
	30 a 40 años	10229	2264	468
	40 a 50 años	10642	2404	438
	50 a 60 años	11406	2544	384
	60 a 70 años	11143	2490	343
	70 a 80 años	10967	2366	317
	>= 80 años	10303	2573	621
	Total	10837	2462	153

Figura 1.



Evolución de los valores medios y su intervalo de confianza del 95% del PsC según edad

Figura 2.



Evolución del PsC según edad y sexos.

REVISIÓN

Micosis Fungoide y Trastornos Linfoproliferativos Cutáneos Primarios CD30 positivos: Valoración Clínica

Mycosis Fungoide and Primary Cutaneous Lymphoproliferative processes CD30 positives: Clinical Evaluation

Inés García- Salces

Departamento Dermatología , Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" Zaragoza

RESUMEN

Los trastornos linfoproliferativos primarios CD30 + cutáneos, constituyen dermatosis primarias con potencial variable de progresión a procesos de mayor agresividad, capaces de coexistir o transformarse unos en otros dentro del mismo paciente, en ocasiones presentando diferente clonalidad linfocitaria. Acerca de ellos y de la Micosis Fungoide (linfoma al que en ocasiones se asocian) se tiene escaso conocimiento, por lo que hemos realizado una revisión bibliográfica y clínica encaminadas a la búsqueda de métodos que ayuden al dermatólogo en la caracterización y manejo de estos procesos.

PALABRAS CLAVE

Procesos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30 +, Micosis fungoide, Dermatosis prelinfomatosas.

SUMMARY

The primary cutaneous lymphoproliferativos CD30 + disorders are dermatosis with a potential tendency to progress into a major aggressive disease capable of coexisting in the some patient and sometime with different lymphocytic "clonality". On them little information exists. We made a bibliografic and clinical review in order to search of method that help in the characterization and managing of these processes.

KEY WORDS

Primary cutaneous lymphoproliferativos CD30 + disorders, Mycosis fungoides, Prelymphomatous Dermatitis.

INTRODUCCIÓN

Con el término de trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios (TLC) CD30+, se han agrupado una serie de dermatosis que tienen en común la presencia de células T clonales CD30+ y abarcan desde trastornos benignos cuya capacidad de evolución a linfomas está en entredicho (como el parapsoriasis en pequeñas placas: PPP) hasta el linfoma anaplásico de células grandes primario. En todos ellos la afectación cutánea es primaria, diferenciándolos así de los procesos que, si bien no se inician en la piel, la afectan a lo largo de su evolución.

Una de las características destacables de estos procesos es la capacidad de coexistir o de transformarse unos en otros. Está, por tanto, descrito que los trastornos linfoproliferativos CD30+ cutáneos coexistan dentro de un mismo paciente, bien simultánea o sucesivamente.

Se ha visto, sin embargo, que en los pacientes que presentan varios trastornos linfoproliferativos CD30+ no aparece siempre la misma clonalidad linfocitaria. Incluso aquellos con un solo trastorno pueden presentar un patrón de monoclonalidad diferente en diferentes biopsias del mismo paciente, situación que también se ha descrito en micosis fungoide (1). En cualquier caso es necesario tener en cuenta que el

estudio de la monoclonalidad está sujeto a multitud de factores técnicos que pueden distorsionar su detección en estos trastornos y dificultan aún más su caracterización. En definitiva son procesos de etiopatogenia poco conocida y, en general, poco frecuentes cuya importancia fundamental radica en su capacidad de transformación en procesos linfoproliferativos más agresivos.

OBJETIVOS: PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS DE LA MICOSIS FUNGOIDE Y LOS TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS CD30+.

En este trabajo nos centraremos en los trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30+ a excepción del linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (LACG primario)

Puesto que existe un potencial de malignización variable en estas enfermedades (parapsoriasis, pitiriasis liquenoides y papulosis linfomatoide) el objetivo en su estudio debería centrarse en el correcto diagnóstico y diferenciación valorando así el mayor o menor riesgo de progresión a LCCT, lo que conlleva opciones terapéuticas más o menos agresivas. Sin embargo en muchos casos esta diferenciación diagnóstica resulta difícil tanto a nivel clínico como histopatológico, como está descrito en la literatura.

Basándonos en estas características realizamos este estudio mediante la revisión bibliográfica y clínica de los casos valorados en nuestro servicio de dermatología para evidenciar el reto diagnóstico al que nos enfrentamos y las implicaciones que conlleva en la evolución y seguimiento del paciente. Revisaremos igualmente las líneas de investigación más recientes y/o prometedoras en la búsqueda de marcadores diagnósticos y pronósticos que faciliten esta labor clínica aportando herramientas para el manejo precoz y correcto de estos trastornos potencialmente graves.

MICOSIS FUNGOIDE

En primer lugar la Micosis fungoide (MF) es una dermatosis consistente en máculas, parches y tumores (3 fases evolutivas) eritemato-descamativos ocasionalmente pruriginosos. Se considera un linfoma T de bajo grado en la clasificación de la REAL ((Revised European-American Lymphoma), siendo el más frecuente de los linfomas cutáneos primarios. Se caracteriza por la expansión

de uno o varios clones celulares de linfocitos T CD4+ que carecen en general de otros antígenos linfocitarios T (CD7). La presencia del antígeno CLA (glucoproteína que caracteriza a un subgrupo de células T memoria) permite su acceso a la piel por unión a la Selectina E de las células endoteliales de los vasos dérmicos así como su entrada en el sistema linfático, por lo que se discute su naturaleza tumoral sistémica desde el inicio.

El síndrome de Sezary es una variante de micosis fungoide que se presenta en aproximadamente el 5% de los casos de MF, en la que el paciente presenta una eritrodermia generalizada y más de 1000 linfocitos T atípicos /mm³ de sangre periférica.

Estos linfocitos son característicos por su núcleo cerebriforme: células de Sezary-Lutzner.

La mortalidad depende del estadio tumoral al diagnóstico, siendo las causas más frecuentes las infecciones (*S.aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*) debidas a la progresiva inmunodepresión y el desarrollo de otros procesos tumorales (linfoma no Hodgkin (LNH), Enfermedad de Hodgkin (EH)...). La etiología es aún hoy desconocida a pesar de los intentos por vincular su aparición a diversas infecciones virales (CMV, HTLV-I/II, HIV-1, EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8 Chlamydia) sin lograr demostrarse hasta la actualidad esta relación causal. En un estudio se detectó IgG de CMV en un 97 % de los enfermos de Sd. De Sezary y MF, proponiéndose que el mecanismo por el que actuaría el virus sería una estimulación crónica de la proliferación de células T (2).

Algunos autores apuntan al VEB y HHV-6 si no como agentes etiológicos directos sí como cofactores en el desarrollo de CTCL, en particular de MF (3).

Se ha implicado también, sin llegar a establecerse causa-efecto (4), a agentes ambientales como algunas armas químicas usadas en la guerra de Vietnam por el ejército norteamericano ("orange agent") y la posible participación de mutaciones genéticas en la etiopatogenia. Ninguna de estas teorías ha sido demostrada hasta la actualidad.

Tanto la presentación clínica poco característica como su lenta evolución dificultan el diagnóstico temprano de esta enfermedad retrasándolo una media de 6,1 años desde su aparición

inicial. Los diagnósticos erróneos más frecuentes corresponden a otras dermatosis crónicas habituales siendo el eccema y la psoriasis los más frecuentes. Otros diagnósticos diferenciales clínicos incluyen las denominadas pseudomicosis fungoide, como las lesiones pseudo-linfomatosas secundarias a la ingesta de fármacos (hidantoína, carbamazepina, etc..) cuya diferenciación se basa en la remisión tras la suspensión del fármaco y a nivel histopatológico por presentar un mínimo epidermotropismo. También consideramos las erupciones liquenoides por drogas, las lesiones poiquilodermatosas: enfermedades del colágeno y genodermatosis (diferenciación mediante la clínica y las pruebas de laboratorio), la radiodermatitis crónica, la sífilis secundaria (no existe atipia celular y sí un mayor número de células plasmáticas, serologías positivas). Otras tres enfermedades poco frecuentes que deben tenerse en cuenta son la mucinosis folicular, dermatitis linfomatoide y el reticuloide actínico.

Por todo se recomienda actualmente la realización de biopsias seriadas en toda dermatosis crónica refractaria al tratamiento hasta llegar al diagnóstico preciso.

En cuanto al diagnóstico histopatológico actualmente no existen criterios mínimos aceptados de forma generalizada para el diagnóstico histopatológico de la MF. Como se señaló previamente se utilizan los criterios de Stanford:

- 1- Diagnóstico de MF
- 2- Compatible con MF
- 3- Sugestivo de MF
- 4- Dermatitis crónica inespecífica.

Ante 1 y 2 se realiza el diagnóstico de MF. 3 y 4 se consideran no MF.

En los pacientes que no puedan incluirse en estas categorías resulta de utilidad considerarlos PGP para tener una orientación terapéutica y asegurarse un seguimiento cercano, sabiendo que el riesgo de desarrollar un linfoma es mucho menor que en los casos de MF evidente. En el diagnóstico diferencial histopatológico deben tenerse en cuenta principalmente dos procesos: el PGP (criterios de Stanford) y la LyP.

PARAPSORIASIS

El término parapsoriasis describe enfermedades cutáneas de etiología desconocida que se asemejan a las lesiones de psoriasis, aunque la gran variabili-

dad en su presentación clínica y la falta de hallazgos clínico-patológicos característicos dificulta su definición. Actualmente se acepta que engloba 2 procesos causados por infiltrados de células T en la piel: parapsoriasis en pequeñas T (PPP) y en grandes placas (PGP). Si bien el primero es un trastorno benigno que raramente progresa y en el que no se detecta monoclonalidad de las células T, la PGP evoluciona a linfoma cutáneo de células T (LCCT) en aproximadamente el 10% de los casos, siendo considerado un trastorno monoclonal CD30+. El PGP consiste en parches y placas escamosas asintomáticas o levemente pruriginosas, > 5 cm de diámetro con signos de atrofia cutánea, mientras que el PPP son parches cubiertos por escamas adherentes de escaso grosor redondeados u ovals, < 5cm de diámetro.

La PGP en estadios iniciales puede ser indistinguible de la MF, tanto clínica como histopatológicamente; para ello se utilizan como ya hemos mencionado los criterios de Stanford. Es necesario también diferenciarlo de las genodermatosis y enfermedades del colágeno con poiquilodermia. La pitiriasis liquenoide crónica (PLC), MF y psoriasis los 3 diagnósticos diferenciales a tener en cuenta frente a PPP.

Si bien PPP tiene una duración entre meses y varios años y con frecuencia presenta remisión espontánea, la PGP es un trastorno crónico que no remite sin tratamiento y puede progresar a LLCT tras un número indeterminado de años. Se ha demostrado un aumento en la actividad de la telomerasa y acortamiento de los telómeros en las células T de los LCCT y en parapsoriasis que no existe en las células T normales (5) pudiendo ser estos dos parámetros un marcador de riesgo de LCCT.

La PGP es considerada una forma temprana de MF. En ambas se han hallado predominio de células CD4+, déficit del antígeno CD7 y mayor expresión en epidermis del antígeno leucocitario humano HLA-DR.

PITIRIASIS LIQUENOIDES

Las pitiriasis liquenoides (pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda: PLEVA y crónica: PLC) son consideradas por la mayoría de autores como pertenecientes al espectro de los trastornos linfoproliferativos CD30+ (6)(1). Ambas afectan preferentemente a niños o jóvenes, con predominio masculino. Si bien su

etiología es aún desconocida la aparición de brotes epidémicos y la asociación familiar apuntaron a agentes infecciosos como desencadenantes de las: Streptococo Pyogenes (7), Toxoplasma Gondii (8), HIV(9), algunos casos de PLEVA que remitieron espontáneamente tras amigdalectomía (10,11), un caso asociado a parvovirus B19 y algunos tras administración de la vacuna del sarampión. El mecanismo por el que actuarían consistiría en el desencadenamiento de una reacción inmunológica o de "hipersensibilidad" frente al agente infeccioso.

La PLEVA consiste en pápulas eritemato-edematosas ocasionalmente con vesícula central que evolucionan a erosiones, costras y a veces a úlceras que dejan cicatrices varioliformes. Es muy característico su aspecto polimorfo por la coexistencia de lesiones en diferentes estadios evolutivos. En el diagnóstico diferencial clínico incluimos la sífilis secundaria (clínica y serologías lúes positivas), en niños con Gianotti-crosti y varicela; mientras que histopatológicamente hay que pensar en la vasculitis necrosante cutánea: (leucocitoclasia y necrosis más intensa) y en la papulosis linfomatoide tipo B (PLy tipo B) que suele presentar diferente histología e inmunofenotipo: en PLEVA no existen las células grandes CD30+ atípicas características de la LyP y tiene un infiltrado predominantemente CD8+ en la unión dermo-epidérmica que generalmente no existe en LyP.

La PLC evoluciona en brotes de lesiones papulosas de aspecto liquenoide con descamación central también de aspecto polimorfo que pueden dejar leucoderma transitoria. En el diagnóstico diferencial clínico destacamos la PPP (en general la PLC es más polimorfa y deja hipopigmentación), la psoriasis guttata, la sífilis secundaria y la pitiriasis rosada y en el histopatológico se incluye principalmente a la PGP en la que se aprecian infiltrados linfocitocitarios en el límite dermo-epidérmico o en epidermis.

El significado de la clonalidad de la PLC es todavía incierto, ya que no parece correlacionar con la evolución clínica (1), pero su estudio contribuye a definir el grupo de trastornos linfoproliferativos cutáneos y su posible evolución a linfoma (12).

Por otro lado se ha estudiado la clonalidad de PLEVA (13) proponiendo diferentes posibilidades: que se tratase de

un trastorno linfoproliferativo crónico con potencial maligno como apoyaría la rara existencia de desarrollo de linfomas malignos en pacientes con PLEVA (14); o que la PLEVA estuviera estrechamente relacionada con LyP (con un claro potencial maligno e incluida en los trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios) (15), relación que se apoya en la presentación clínica similar y la posible coexistencia de ambas en el mismo paciente (16)(17). En un estudio de Shieh et al. se estudió la clonalidad de las pitiriasis liquenoides, indicando que la PLC compartía muchas características clinicopatológicas e inmunohistológicas y clonales con otros desórdenes linfoproliferativos benignos cutáneos, sobretudo PLEVA(1). Existen unas características histopatológicas comunes a PLEVA y PLC (inflamación linfocitaria perivascular, exocitosis, paraqueratosis y espongirosis focal, hemorragia en papilas dérmicas). No obstante la PLEVA además presenta necrosis fibrinoide ("vasculitis linfocítica") y necrosis epidérmica así como el predominio de linfocitos CD8+. Algunos autores postulan que los infiltrados inflamatorios profundos apoyan el diagnóstico de PLEVA. Podemos resumir que las diferencias principales entre PLEVA y PLC son sobretudo la profundidad y densidad de los infiltrados y los cambios epidérmicos. La presencia de una franja de infiltrado linfocitario es más sugestiva de PLC, así como el predominio de linfocitos CD4+.

Se han descrito casos tanto de PLC como de PLEVA que han evolucionado a linfomas cutáneos, tanto en niños como adultos (45,18), siendo sin embargo esta última asociación más rara. Esta rara progresión a linfoma de la PLEVA que, en la mayoría de los casos evoluciona a la remisión espontánea tras varios meses, sugiere una importante reacción inmunológica que controlaría y eliminaría el clon de células T. De este modo se requeriría la participación de otras alteraciones genéticas desconocidas en la actualidad para que se produjera la progresión a linfoma (20,21).

PAPULOSIS LINFOMATOIDE

La papulosis linfomatoide (LyP) consiste en erupciones cutáneas pápulo-nodulares o necróticas en diferentes estadios evolutivos, que suelen remitir espontáneamente en 3 a 6 semanas siguiendo una evolución crónica entre 3

meses y 40 años con brotes sucesivos. La mayor parte de los autores la incluyen como entidad propia al margen de las pitiriasis liquenoides admitiendo la presencia de células atípicas en lesiones de PLEVA sin asociación a LyP, lo que sugeriría su pertenencia al espectro de trastornos linfoproliferativos cutáneos primarios (22,23). Otros, en cambio, la incluyen en el grupo de las pitiriasis liquenoides y diagnostican los casos que presentan atipia como LyP. Se han encontrado varias asociaciones: LyP y PLEVA concurrentes o seriadas; en la mayoría de los casos de PLEVA y LyP existe un clon dominante de células T; y por último algunos casos de PLEVA y PLC se han asociado a MF(24)

Se calcula que entre el 5% y el 19% de los casos de LyP acaban desarrollando otro proceso linfoide maligno(25) sin que se haya demostrado que presenten un peor pronóstico que los linfomas anaplásicos de células grandes primarios (26). Clínicamente debemos diferenciarlo de las pitiriasis liquenoides y las mordeduras por artrópodos, que pueden manifestarse clínica e histológicamente indistinguibles de la LyP (se propuso la determinación del antígeno Ki-1(CD30) para realizar el diagnóstico diferencial con picaduras(27)).

También hay que considerar las histiocitosis y los linfomas cutáneos (MF, linfoma de células grandes, linfoma de Hodgkin) en el diagnóstico diferencial.

En un estudio de Basarab et al. se sugería el buen pronóstico de la rara asociación en el mismo paciente de LyP (tanto A, B ó A+B) y MF que se debería a la posible expresión de péptidos inmunogénicos de la superficie de células atípicas de LyP que induciría una respuesta de células T citotóxicas ocasionando la involución espontánea de las lesiones. Al mismo tiempo se demostraron células T clonales idénticas en lesiones de MF y LyP, representando diferentes manifestaciones del mismo clon de células T (28). Se ha sugerido últimamente que la progresión clínica de la LyP podría estar asociada a la pérdida de regulación del crecimiento por el TGF-beta debida a mutaciones de éste (29).

En la histopatología se identifican 2 tipos celulares atípicos: el tipo A en que el infiltrado se extiende hasta dermis profunda y tejido celular subcutáneo con células atípicas grandes de núcleos pleomórficos y citoplasma abundante y

células multinucleadas similares a las de Reed- Sternberg, CD25+, CD30+ y a veces CD15+. Y el tipo B: infiltrado precoz de la epidermis consistente en linfocitos con núcleo cerebriforme, grandes e hiperromáticos. Se trata de un infiltrado similar al de la MF en estadio de placa. El tipo A y el B pueden presentarse simultáneamente en lesiones diferentes. Por último el tipo C que agrupa una población homogénea de células T atípicas CD30+ con poco infiltrado inflamatorio, compatible con un linfoma de células grandes T CD30+. Es necesaria la diferenciación histológica con la EH (el 10-20 % de los casos evolucionan a estas enfermedades) con la MFy con el linfoma anaplásico de células grandes (LLCT). La EH presenta lesiones cutáneas solitarias y muy grandes y suele existir afectación ganglionar a los pocos meses y probablemente al diagnóstico de las lesiones cutáneas. Por otro lado los rasgos clínico-patológicos e inmunofenotípicos permiten su diferenciación con la MF clásica. En cuanto al LLCT, la LyP forma parte del espectro linfomas CD30+ en el que existe multitud de grados intermedios difíciles de clasificar con rasgos clínicos de LyP pero histológicamente propias de LCCT o viceversa. En el LCCT existe un infiltrado no epidermotropo con células tumorales CD30+ de citoplasma grande y núcleos ovales o arriñonados y mitosis atípicas. Ultraestructuralmente se caracterizan por la presencia de cuerpos multivesiculares. Inmunofenotípicamente son células CD4+, siendo raro que existan células tumorales CD8+; más del 75% por definición son CD30+, pero a diferencia de los linfomas CD30+ de los ganglios linfáticos son CD15-. Respecto a la biología molecular la mayoría presentan reordenamiento genético clonal de los TCR. LyP y LLCT CD30+ expresan un patrón de citoquinas TH2 (IL 4, 5 y 10) y se ha demostrado que la mayoría de los casos de PLy son trastornos de un clon dominante de células T; de modo que cuando se presenta con 1 o más de los linfomas a los que se asocia aparece el mismo reordenamiento genético clonal (son, por tanto, subclones de un clon precursor común de células T). Se propusieron varias teorías para explicarlo: por un lado la existencia de mutaciones somáticas en genes de proliferación o supervivencia(factor de crecimiento beta II o P53). Y por otro los linfomas de células grandes CD30+ que asientan

principalmente en ganglios linfáticos frecuentemente presentan la traslocación t(2;5)(p23;q35), que se corresponde con una alteración del gen de la cina-sa del linfoma anaplásico, traslocación que sin embargo raramente presentan las enfermedades cutáneas primarias CD30+ lo que indica que deben originarse por otro/s mecanismo/s. En un estudio de la Universidad de Texas, Sarris et al proponen la detección de la traslocación t(2;5)(p23;q35), presente en pacientes con Linfoma anaplásico de células grandes pero no en LNH, EH, ni LyP. Esto permitiría la diferenciación de estas enfermedades, serviría de marcador pronóstico y como monitorización de enfermedad residual mínima en los pacientes cuyos tumores posean esta traslocación(30)(31)(44).

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN ACTUALES EN DIAGNÓSTICO, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y PRONÓSTICO DE LOS TRASTORNOS CD30+ PRIMARIOS CUTÁNEOS Y MICOSIS FUNGOIDE

La necesidad de facilitar el proceso diagnóstico de todas estas enfermedades así como el diagnóstico diferencial y la detección precoz del riesgo individual de evolución a trastornos linfoproliferativos de mayor agresividad llevan a la búsqueda de marcadores (tisulares, séricos, celulares) cuya determinación proporcionaría al dermatólogo un instrumento diagnóstico-pronóstico al que recurrir ante las dificultades planteadas. Sin embargo las aportaciones en este aspecto han sido hasta ahora poco satisfactorias no descubriéndose marcadores definitivos.

Cabe esperar que la investigación de alguno de los marcadores comentados a continuación u otros en el futuro puedan proporcionar ese instrumento necesario al que el dermatólogo pueda recurrir ante las dudas que estos procesos le generan en su manejo clínico.

En un estudio de Kempf et al.(34) se trató de demostrar la expresión de fascina por las células tumorales de diferentes TLC CD30+, ya estudiada en múltiples tumores sólidos. Se detectó la expresión de fascina en linfomas pero no en LyP con buena evolución, encontrando mayores cifras de fascina en los casos de LyP asociados a linfomas sistémicos. Este posible efecto de la expresión de fascina en la progresión tumoral consistiría en un incremento de

la motilidad y la pérdida de la adhesión celulares, a su vez regulada por un gen supresor o un oncogén desconocido. Todo apuntaría a que la expresión de fascina podría ser un marcador de progresión tumoral en LyP identificando los pacientes con alto riesgo de desarrollar un linfoma.

Otro estudio que pretendía determinar marcadores con valor pronóstico es el llevado a cabo por Liang et al. que hallaron la expresión de CD44 en los linfocitos grandes dérmicos de todos los casos de TLC CD30+, excepto en linfoma anaplásico de células grandes (presentes en el 90%) y LyP (94%), especulando que podría ser un elemento de las células T CLA+ neoplásicas que se localizarían preferentemente en la piel. Por otro lado el CD44v6 se va visto asociado a NHL y a extensión tumoral en estos linfomas de alto grado por lo que los autores especulaban que su expresión podría contribuir, junto a otros factores, a la diseminación tumoral y comportamiento clínico agresivo en los NHL de alto grado. Sin embargo en los trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30+ la expresión de CD44v6 resultó negativa.

Otro de los campos a estudio en estos procesos es el de los diferentes mecanismos apoptóticos. Nevala et al. sugirieron que la ausencia de apoptosis y el aumento de la expresión de bcl-2 en las células tumorales de CTCL junto a la menor expresión del inductor de la apoptosis granzyme B en los linfocitos reactivos podría explicar la naturaleza crónica de la enfermedad y la escasa respuesta a la terapia, mientras que la mayor coincidencia de granzyme B y apoptosis con la menor expresión de bcl-2 por las células grandes atípicas en LyP podría contribuir a su mejor pronóstico (36).

Por otro lado la LyP, el linfoma anaplásico de células grandes CD30+ primario y secundario son TLC CD30+ con similitudes clínicas, histopatológicas e inmunofenotípicas pero con grandes diferencias en su comportamiento biológico. De hecho, mientras los últimos tienden a la cronicidad e incluso a la progresión, la LyP presenta frecuentes regresiones espontáneas, tradicionalmente atribuidas a mecanismos de apoptosis. En un trabajo se determinó la expresión de FADD Y CASPASA 3 en estos trastornos, evidenciando mayor expresión en los primarios (LyP y linfoma anaplásico).

Los autores propusieron que la cascada de apoptosis mediada por el receptor FADD podría justificar en parte el diferente comportamiento de los trastornos linfoproliferativos cutáneos CD30+(37).

Si bien se ha estudiado la posible participación de otras moléculas implicadas en los fenómenos de apoptosis, como el P53, no se ha objetivado su participación patogénica en estos trastornos (38)(39).

Dentro de la investigación de los mecanismos apoptóticos se sugirió que la pérdida de expresión del receptor de la molécula FAS podría ser uno de los mecanismos que permitirían a las células tumorales escapar de la respuesta inmune contribuyendo a un pronóstico desfavorable en algunos tipos de linfomas cutáneos (MF en fase de placa pero no en fase tumoral, otros linfomas cutáneos CD30 negativos) aunque no en los más indolentes (40).

En cualquier caso todos estos mecanismos requieren estudios más exhaustivos para determinar su auténtica participación patogénica así como su valor pronóstico en los TLC.

Se ha estudiado igualmente el receptor de quimocinas CXCR3 determinándose su presencia en células de micosis fungoide de bajo grado con pérdida de expresión en los casos que sufrieron transformación aLACG, sugiriendo que este cambio fenotípico podría desencadenar la pérdida de localización epidérmica (41).

Otro de los campos de interés es el diagnóstico diferencial entre varios procesos, como en el caso de este estudio de Sigel que trató de determinar la expresión de CD95 tanto en TLP primarios (LyP y LACG primario) como en el LACG secundario. Al detectarse una expresión de esta molécula ligeramente mayor en el LACG secundario se sugería la posible utilidad de esta molécula en la distinción entre TLP CD30+ cutáneos y no cutáneos (43).

En cuanto al diagnóstico diferencial de la MF Wechsler et al publicaron un trabajo en el que estudiaban la presencia del KIR3DL2/p140. Este marcador se detectó en los casos de Síndrome de Sezary, LyP, ALCL y CTCL pleomórfico CD8+, siendo negativo en todos los casos de MF en fase de parche o placa, y con resultados heterogéneos en fases más avanzadas. Así concluyeron que esta molécula podría constituir un mar-

cadador diferenciador de MF y los trastornos linfoproliferativos mencionados (42).

Por último destacamos como de interés patogénico este estudio en el que se determinó la presencia de galectin-1, lectina implicada en los mecanismos de apoptosis, función para la que requiere la presencia de receptores glicoproteicos específicos como el CD7. Las células de Sezary son característicamente CD7 -, lo que clásicamente se ha propuesto como mecanismo de resistencia a la apoptosis por este mecanismo. En este estudio se propone que tanto esta ausencia de CD7 como la glicosilación aberrante de la superficie celular contribuyen a esta resistencia (19).

REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo mediante la revisión de historias clínicas procedentes del servicio de dermatología del hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza utilizando como criterio de inclusión el diagnóstico histológico de las dermatosis a estudio de un periodo de 7 años (1997-2004).

Se seleccionaron un total de 49 historias clínicas (fig 1), de las que 8 no resultaron disponibles para su revisión, pudiendo incluir de estos pacientes sólo algunos datos de todos los estudiados.

Resultados: tablas 1 y 2

CONCLUSIONES

En los casos de PLEVA los pacientes presentaban una edad media menor que el resto de las dermatosis (es más frecuente en la infancia y primera juventud), así como un tiempo de latencia hasta la primera consulta de aproximadamente 1 mes debido a las características clínicas más llamativas de las lesiones y la posible afectación del estado general, que hacen consultar con mayor rapidez.

Todos los pacientes evolucionaron a la remisión total y ninguno presentó progresión a procesos de mayor agresividad. Como se refleja en el texto, esta evolución de la PLEVA a linfomas si bien está descrita es muy rara.

Por el contrario en la PLC el tiempo de evolución hasta la primera consulta se alarga por la menor alarma que genera el proceso en el paciente. La edad media al inicio también aumenta. Resaltamos en nuestra serie un claro predo-

minio femenino, no coincidente con lo descrito en la literatura.

No encontramos tampoco ninguna progresión de PLC a linfoma cutáneo, que si bien se ha descrito tampoco es habitual. En cambio sí destaca la cronificación del 55% de los casos estudiados, con brotes sucesivos a pesar del tratamiento instaurado.

Resaltamos la mayor dificultad en el diagnóstico clínico e incluso histológico que objetivamos en nuestra serie, ampliando el espectro de dermatosis en el diagnóstico diferencial e incluso la ausencia de sospecha clínica franca en algunos casos.

En los casos de parapsoriasis (en nuestra serie no se realiza diferenciación entre pequeñas y grandes placas) hallamos un claro predominio masculino (en la literatura se describe la PPP más frecuentemente en mujeres y la PGP en varones) y destaca, especialmente, la mayor dificultad diagnóstica con mayor discordancia clínico histológica que en las dermatosis previas.

Destacamos la evolución de un paciente a micosis fungoide y el caso de parapsoriasis- micosis fungoide incipiente en el estudio histológico, que hasta el momento actual no ha presentado progresión.

De los dos casos de micosis fungoide cuya transformación a linfomas de mayor agresividad hemos podido monitorizar, uno de ellos evolucionó hasta micosis fungoide en fase tumoral con fallecimiento del paciente, mientras el otro desarrolló un linfoma anaplásico de células grandes con afectación sistémica secundaria y muerte.

Por último queremos destacar el hecho de que uno de los linfomas (linfoma anaplásico CD30+) había sido teóricamente precedido de una papulosis linfomatoide (diagnosticada en otro centro, de cuya histología no disponemos).

Desconocemos la evolución de nuestro único caso de papulosis linfomatoide diagnosticado en este periodo ya que no acudió a los controles clínicos pertinentes.

La edad de inicio de los linfomas en nuestra serie fue muy baja (23,5 años) y en ninguno de ellos hubo sospecha clínica previa al diagnóstico histológico.

Nuestro estudio, a pesar de contar con series de casos poco numerosas lo que siempre relativiza los resultados,

pone de relieve los aspectos más interesantes a nuestro juicio de los procesos cutáneos analizados: la posibilidad real de progresión a trastornos linfoproliferativos de mayor agresividad y, sobre todo, las dificultades en el diagnóstico clínico-histológico que complican su detección precoz y seguimiento.

Todo ello refleja la necesidad de profundizar en los mecanismos etiopatogénicos cuyo conocimiento pueda aportar nuevas técnicas diagnósticas y permita así la correcta y temprana valoración de estos trastornos con el establecimiento de las adecuadas medidas terapéuticas precoces.

Se hace asimismo necesario ampliar las líneas de investigación y profundizar en las ya existentes con la esperanza de encontrar esos marcadores, moleculares, genéticos o inmunológicos que finalmente faciliten la caracterización y manejo de estos trastornos.

BIBLIOGRAFIA

- Shied S, Mikkola DL, Wood GS. Differentiation and clonality of lesional lymphocytes in pityriasis lichenoides chronica. *Arch Dermatol.* 2001; 137:305-308
- Kelly L, Herne R, Rakhsandra Talpur, Joan Breuer-McHam, Richard Champlin, Madeleine Duvic. Cytomegalovirus seropositivity is significantly associated with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2003; 101:2132-2135
- Erkek E, Sahin S, Atakan N, Kocagoz T, Olut A, Gokoz A. Examination of mycosis fungoides for the presence of Epstein Barr virus and human herpesvirus-6 by polymerase chain reaction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:422-426
- Thiers BH. Controversies in mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1982;:1-16
- Wu K, Lund M, Bang K, Thestrup-Pedersen K. Telomerase activity and telomere length in lymphocytes from patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 1999 15;86:1056-1063
- Wood GS, Crooks CF, Uluer AZ. Lymphomatoid papulosis and associated cutaneous lymphoproliferative disorders exhibit a common clonal origin. *J Invest Dermatol.* 1995;105:51-55
- Chang ES: Pityriasis lichenoides: A clinical and histological review, in proceedings of the First international Parapsoriasis Symposium. Rochester, MN, Mayo Foundation, 1989,p14.
- Nassef NE, Hamman MA: The relationship between toxoplasmosis and pityriasis lichenoides chronica. *J Egypt Soc Parasitol* 1997; 27:93

9. Ostlere LS et al: HIV seropositivity in association with pityriasis lichenoides et varioliformis acute. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:36

10. Smith KJ et al: Pityriasis lichenoides et varioliformis acute in HIV+ patients: A marker of early stage disease. The Military Medical Consortium for the advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Int J Dermatol* 1997; 36:104

11. Nishimura M et al: Mucha-Habermann disease resolves after tonsilectomy. *Int J Dermatol* 1991; 30:896

12. Panizzon RG, Speich R, Dazzi H. Atypical manifestations of pityriasis lichenoides chronica: development into paraneoplasia and non-Hodgkin lymphoma of the skin. *Dermatology.* 1992;184:65-69.

13. Dereure, Olivier MD; Levi, Edi MD, PhD; Kadin, Marshall E. MD. T-cell clonality in Pityriasis Lichenoides et Varioliformis acuta: A Heteroduplex Analysis of 20 cases. *Arch Dermatol.* 2000;136:1483-1486

14. Fortson JS, Schroeter AL, Esterly NB. Cutaneous T-cell lymphoma (parapsoriasis en plaques): an association with pityriasis lichenoides et varioliformis acuta in young children. *Arch Dermatol.* 1990;126:1449-1453

15. Chott A, Vonderheid EC, Miao NN, Balk SP, Kadin ME. Detection of the same dominant T-cell clone in multiple regressing skin lesions and associated T-cell lymphomas of patients with lymphomatoid papulosis. *J Invest Dermatol.* 1996; 106:696-70.

16. Black MM. Lymphomatoid papulosis and pityriasis lichenoides: an immune complex disease. *Br J Dermatol.* 1982;106:717-721

17. Rogers M. Pityriasis lichenoides and lymphomatoid papulosis. *Semin Dermatol.* 1992;11:73-79

18. Child FJ, Fraser-Andrews EA, Russell-Jones R. Cutaneous T-cell lymphoma presenting with segmental pityriasis lichenoides chronica. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:232.

19. Roberts AA, Amano M, Felten C, Galvan M, Sulur G, Pinter-Brown L, Dobbeling U, Burg G, Said J, Baum LG. Galectin-1-mediated apoptosis in mycosis fungoides: the roles of CD7 and cell surface glycosylation. *Mod Pathol.* 2003; 16:543-51.

20. Samman PD. Poikiloderma with pityriasis lichenoides. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1971;57:143-147

21. Veelken H, Wood GS, Sklar J. Molecular staging of cutaneous T-cell lymphoma: evidence for systemic involvement in early disease. *J Invest Dermatol.* 1995;104:889-894.

22. Jang KA, Choi JC, Choi JH. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen and Tia-1 by lymphocytes in pityriasis lichenoides et varioliformis acuta and lymphomatoid papulosis: immunohistochemical study. *J Cutan Pathol.* 2001;28:453-459

23. Varga FJ, Vonderheid EC, Olbricht SM, Kadin ME. Immunohistochemical distinction of lymphomatoid papulosis and pityriasis

lichenoides et varioliformis acuta. *Am J Pathol.* 1990;136:979-987.

24. Wood G. Enfermedades inflamatorias que simulan linfomas:seudolinfomas cutáneos. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L., Katz S., Fitzpatrick T. *Fitzpatrick Dermatología en medicina general.* 5ª edición. Ed. panamericana 2001. pp:1335.

25. Cabaniillas F, Armitage J, Pugh WC, Weisenburger D, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: a T-cell dyscrasia with a propensity to transform into malignant lymphoma. *Ann Intern Med* 1995;122:210-7.

26. Harvell Jeff D, Vaseguhi Marmar, Natkunam Yasodha, Kohler Sabine, Kim Youn. Large atypical cells of lymphomatoid papulosis are CD56-negative: a study of 18 cases. *J Cutan Pathol* 2002;29(2):88-92.

27. Smoller BR, Longacre TA, Warnke RA. Ki1(CD30) expression in differentiation of lymphomatoid papulosis from arthropod bite reactions. *Mod Pathol* 1992;5:492-496.

28. Basarab T, Fraser-Andrews EA, Orchard G, Whittaker S, Russel-Jones R. Lymphomatoid Papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. *Br J Dermatol.* 1998;139:630-638.

29. Kadin ME, Levi E, Kempf W. Progression of lymphomatoid papulosis to systemic lymphoma is associated with escape from growth inhibition by transforming growth factor- beta and CD30 ligand. *Ann NY Acad Sci* 2001;941:59-68.

30. Sarris AH, Luthra Rajyalakshmi, Papadimitracopoulou V, Waasdorp M, et al. Amplification of genomic DNA demonstrates the presence of the t(2;5) (p23;q35) in Anaplastic Large Cell Lymphoma, but not in other Non-Hodgkin Lymphomas, Hodgkin's disease or Lymphomatoid papulosis. *Blood* 1996;88(5):1771-1777.

30. DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal

translocation is not a common feature in primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood* 1996;15;88:3240-3241.

31. Knaus P, Lindemann D, DeCoteau JF, et al. A dominant inhibitory mutant of the type II TGF-beta receptor in the malignant progression of a cutaneous T-cell lymphoma. *Mol Cell Biol.* 1996;16:3480-3489.

32. Schiemann WP, Pfeifer WM, Levi E, Kadin ME, Lodish HF. A deletion in the gene for transforming growth factor-beta in a cutaneous T-cel lymphoma. *Blood.* 1999;94:2854-2861

33. Kempf W, Levi E, Kamarashev J, Kutzner H, Pfeifer W, Petrogiannis-Haliotis T, Burg G, Kadin ME. Fascin expression in CD30-positive cutaneous lymphoproliferative disorders. *J Cutan Pathol* 2002;29:295-300.

34. Xiayuan Liang, Bruce R. Smoller, Loren E. Golitz. Expression of CD44 and CD44v6 in primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders. *J Cutan Pathol* 2002;29:459-464.

35. Nevala H, Karenko L, Väkevä L, Ranki A. Proapoptotic and antiapoptotic markers in cutaneous T-cell lymphoma skin infiltrates and lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 2001;145:928-937.

36. Clarke LE, Bayerl MG, Bruggeman RD, Mauer D, Ioffreda MD, Abou-Elella A, Helm KF. Death receptor apoptosis signaling mediated by FADD in CD30-positive lymphoproliferative disorders involving the skin. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(4):452-459

37. Kapur S, Tiemann M, Menke MA, Schubert C, Parwaresch R. The role of P53 and anaplastic lymphoma kinase genes in the progression of cutaneous CD30+ lymphoproliferative diseases. *Indian J Med Res.* 2005; 121:46-54

38. Beylot-Barry M, Vergier B, DeMascarel A, Beylot C, Merlio JP. P53 oncoprotein expression in cutaneous lymphoproliferations. *Arch Dermatol.* 1995;131:1019-1024.

39. Zoi-Toli O, Vermeer MH, De Vries E, Van Beek P, Meijer CJ, Willemze R. Expression of Fas and Fas-ligand in primary cutaneous T-cell lymphoma(CTCL): association between lack of Fas expression and aggressive types of CTCL. *Br J Dermatol* 2000;143:313-319.

40. Di lu et al. The T-cell Chemokine receptor CXCR3 is expressed highly in low- grade mycosis fungoides. *Am J Clin Pathol* 2001; 115:413-421.

41. Wechsler J, Bagot M, Nikolova M, Parolini S, Marin-García N, Boumsell L, Moretta A, Bensussan A. Killer cell immunoglobulin-like receptor expression delineates in situ Sézary syndrome lymphocytes. *J Pathol* 2003;199:77-83

42. Sigel JE, Hsi ED. Immunohistochemical analysis of CD30-positive lymphoproliferative analysis of CD30-positive lymphoproliferative disorders for expression of CD95 and CD95L. *Mod Pathol.* 2000;13:446-451.

43. Wood GS, Hardman DL, Boni R, Dummer R, Smoller BR, Kim YH, Smoller BR, Takeshita M, Kikuchi M, Burg G. Lack of the t(2;5) or other mutations resulting in expression of anaplastic lymphoma kinase catalytic domain in CD30+ primary cutaneous lymphoproliferative disorders and Hodgkin's disease. *Blood* 1996;88: 1765-1770.

44. Thomson KF, Whittaker SJ, Russell-Jones R., Charles- Holems R. Childhood T-cell

45. lymphoma in association with pityriasis lichenoides chronica. *Br J Dermatol* 1999;141(6):1146-1148.

Figura 1.

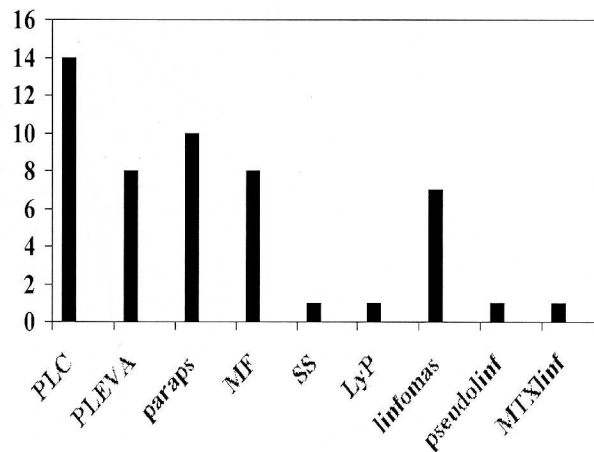


TABLA 1				
	PLEVA	PLC	PARAPSORIASIS	MF
Historias disponibles	7 (8)	9 (14)	9 (10)	6 (8)
Edad (años)	19,71	46,6	56,12	44,4
Sexo H:M	5:2	5:9	7:2	4:2
localización	Tronco extremidades	Tronco extremidades	Tronco (abdomen,glúteos)	Tronco Extremidades
Concordancia clínico-histológica	6/7	7/9	5/9	3/6
Latencia a 1ª consulta	36 días	16,45 meses	1,16 años	1,5 años
Características histológicas	1 histología de parapsoriasis en transición a MF			
Diagnóstico discordante	Eccema contacto (1)	Psoriasis(2)	Tiña corporis(1) PRG (1) MF(1) Eccema(1)	Parapsoriasis (1) Eccema contact(1) Eccema crónico(1)
Otros diagnósticos diferenciales	PRG(1) Impétigo(1)	Parapsoriasis(2) PRG(1) Eccema(2) Sin filiar(2)	Esclerodermia(1) Psoriasis(1)	

PRG: pitiriasis rosada de Gibert

TABLA 2			
	Evolución	Tiempo	Progresión
PLEVA	Curación (7)	10,71 meses	
PLC	Curación(4)	7,75 meses	
	Recidivas-remisiones(5)	Hasta actualidad	
PARAPSORIASIS	Curación(1)		
	Brotos (5)	Hasta actualidad	
	No acuden revisiones Posteriores (2)		
	Micosis fungoide (1)	14 años	
MF	Brotos(1)		
	No acude(1)		
	Blanqueamiento (2)		
	Progresión y muerte(2)	23 años:D.crónica>MF 31 años:MF>MF xantomatizada desconocido	MF xantomatizada LNH pleomórfico alto grado

CASO CLÍNICO

Hemangiosarcoma de bazo

Splenic hemangiosarcoma

D. Rafael Pila Pérez¹, Dr. Rafael Pila Peláez², Dr. Pedro Rosales Torres³, Int. Víctor Holguín Prieto⁴, Int. Luis Felipe Alzate Giraldo⁴

1. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
2. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
3. Especialista de I Grado de Anatomía Patológica. Hospital Manuel Ascunce Domenech, Camagüey, Cuba.
4. Interno de la Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas (ELAM) en el Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente de 70 años con angiosarcoma de bazo, entidad clínica poco reportada en la literatura mundial. Se señalan los aspectos histopatológicos, clínicos y el tratamiento empleado en estos tumores. Notificamos que nuestra paciente después de tres años de su tratamiento se encuentra libre de síntomas, lo cual no es usual, pues estos procesos son de mal pronóstico y muy pocos presentan esta evolución.

PALABRAS CLAVE

Tumores del bazo, Angiosarcoma, Características.

ABSTRACT

A 70 years old patient with spleen angiosarcoma is described. This clinical entity is seldom reported in the world literature. Histopathological, and clinical aspects are stated, together with the treatment used in these tumors. It is notified that our patient after three years of treatment, is free of symptoms, which is not usual because these processes have bad prognosis and few of them present this evolution.

KEY WORDS:

Spleen tumors, Angiosarcoma, Characteristics.

INTRODUCCIÓN

Los angiosarcomas primarios de bazo son tumores raros y de muy pobres pronósticos (1). La primera descripción de angiosarcoma de bazo fue realizada por Langhans (2) en 1879, y desde entonces sólo se han reportado en la literatura 143 casos (3). Los tumores esplénicos son lesiones muy poco comunes que pueden ser clasificadas en dos categorías principales: no-linfoideas y linfoideas. Los tumores no-linfoideas más comunes son los tumores vasculares, los cuales incluyen hemangiomas benignos y malignos, linfangiomas y hemangioendoteliomas (4). El resto de los tumores no-linfoideas, tales como fibrosarcoma y lipoma, son tan poco frecuentes que apenas son informados (5). De los tumores linfoideos, los linfomas tipo Hodgkin ocurren muy rara vez como tumor esplénico primario, más bien son frecuentemente observados como parte de enfermedad diseminada (4).

El motivo de este manuscrito es presentar el caso de una paciente con esta entidad, la cual después de tres años se encuentra asintomática luego de la terapéutica empleada.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Enferma de 70 años, con antecedentes de hipertensión arterial, para lo cual lleva tratamiento con anticálcicos desde hace más de 10 años, tres tabletas diarias. Ingresó en el Servicio de Urgencia de nuestro hospital por presentar sudoración intensa, mareos palidez, frialdad,

Correspondencia; Dr. Rafael Pila Pérez
Hospital "Manuel Ascunce Domenech"
General Gómez # 452, Camagüey, Cuba - C.P. 70100

náuseas, con dolor abdominal intenso localizado en cuadrante superior izquierdo, y cuya aparición atribuye la enferma a un trauma sufrido en dicha zona cuando realizaba labores habituales de limpieza en su hogar. No refiere hematemesis ni melena.

El examen clínico pone de manifiesto la existencia de palidez en piel y mucosas, acrocianosis, taquicardia de 100 latidos por minuto, hipotensión de 95/55 mm de Hg, distensión abdominal con dolor a la palpación en epigastrio e hipocondrio izquierdo donde se aprecia la existencia de una tumoración que se extendía en sentido longitudinal y que se interpretó como bazo.

Los exámenes de laboratorio muestran hemoglobina de 7 g/l, hematocrito de 25%, leucocitos 11,000 x 10⁹/l y diferencial normal, reticulocitos 19%, plaquetas 200,000 mm³, velocidad de sedimentación 125 mm/hora. Lámina periférica: hipersegmentación en la serie blanca, anisocitosis y policromatofilia en la serie roja, plaquetas normales. Glicemia, creatinina, sodio, potasio, calcio, ácido úrico, lipidograma, test de Coombs, enzimas, proteínas totales, alfa-feto-proteína, inmunoglobulinas, y fracción del complemento: normales.

Radiografía de tórax: normal. Radiografía simple de abdomen: imagen radiopaca redondeada de unos 20 cm. De diámetro que se proyecta sobre hipocondrio izquierdo. Radiografía de esófago-estómago-duodeno y tránsito intestinal: compresión extrínseca del fundus, región cardioesofágica y de asas intestinales situadas en cuadrante superior externo izquierdo. Ultrasonido abdominal: esplenomegalia de aproximadamente 25 cm. que llega a fosa ilíaca

izquierda. Pequeñas adenomegalias periaórticas izquierdas. TAC de bazo: marcada esplenomegalia con focos hipodensos en su interior que no captan contraste, y que toma aspecto redondeado. Calcificación en hilio esplénico. Riñón izquierdo desplazado hacia atrás. Sospechamos presencia de pequeñas adenopatías peri-aórticas izquierdas. ECG: taquicardia sinusal. Se practicó laparotomía, donde se encuentra un estómago rechazado contra la pared anterior por una tumoración que corresponde al bazo, el cual ha crecido considerablemente, llegando a la línea media. Éste órgano se encuentra íntimamente unido a todos los órganos vecinos.

Abierta la pieza, resulta ser tejido neoplásico esplénico. Informe histopatológico macroscópico: bazo que mide 25x10x9 cm. En sus diámetros mayores de superficie abollonada, consistencia dura. Su corte presenta áreas quísticas, necróticas, hemorrágicas que alternan con otras sólidas de aspecto trabeculado (Figura 1). Microscópico: Bazo que muestra intensa esclerosis con trombosis y áreas de infarto hemorrágico. En las zonas respetadas se observa proliferación de canales vasculares capilares anastomosados, revestidos de un endotelio prominente con caracteres atípicos. Se trata de un tumor maligno indiferenciado de células redondas de alto grado de malignidad y que a mayor aumento se constatan sábanas de células con núcleos pequeños y redondos de cromatina densa y escaso citoplasma (Figuras 2, 3 y 4), compatible con angiosarcoma de bazo.

Se inicia el tratamiento quimioterápico mediante la administración de ciclos mensuales consistentes en: adriamicina 40 mg, el primer día y ciclofosfamida

200 mg, los días 2^º, 3^º y 4^º. Le fueron administrados 8 ciclos. Éstos fueron tolerados bien por la enferma. La paciente es asistida por el Departamento de Oncología y Hematología, sin medicación alguna, ya que hubo una remisión completa de todas sus manifestaciones, siendo normales todos los exámenes practicados después de tres años de evolución.

COMENTARIOS

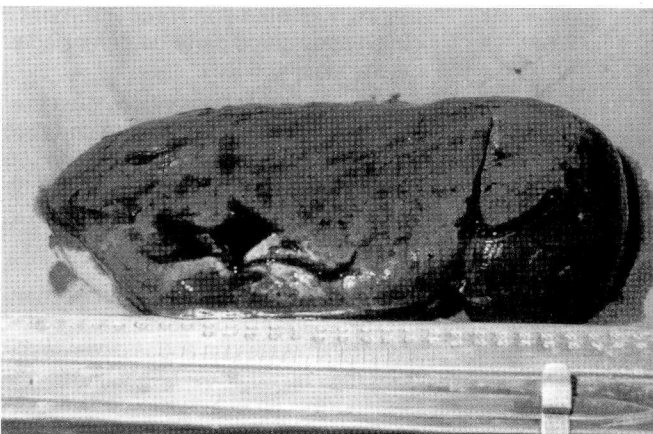
Los tumores de bazo primarios y metastásicos son muy raros si se compara con la incidencia de tumores en la mayoría de los órganos parenquimatosos (3). El por qué de las resistencias de las neoplasias de bazo, es desconocido aún en estos momentos, aunque se postula la idea que puede ser debido a las características de la circulación esplénica o a causa de las funciones inmunes de este órgano (4).

Las neoplasias vasculares son los tumores primarios más comunes del bazo (6).

Recientemente ha aumentado la importancia del angiosarcoma de bazo debido a su relación con la exposición al arsénico, dióxido de thorium o al cloruro de vinyl (7); no obstante este es un tumor muy poco frecuente como tumor primario, siendo reportado en la mayoría de las ocasiones cuando otro órgano lo ha desarrollado, casi siempre en el hígado (8).

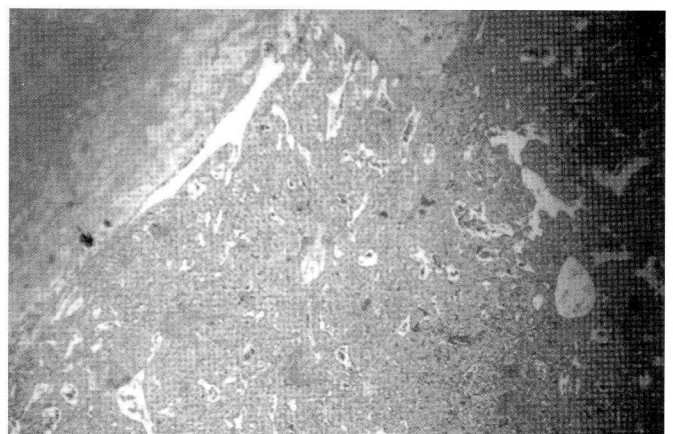
Angiosarcoma, hemangiosarcoma, y hemangioendotelial sarcoma, son los epónimos para estos tumores aunque el preferido es el término de hemangiosarcoma para distinguirlo del linfangiosar-

Figura 1.



Observe el aspecto del bazo de un peso de 920 g aproximadamente, de color gris marrón cápsula muy tensa con múltiples rótulas de la cápsula ocasionado por la manipulación quirúrgica.

Figura 2.



Histopatología del bazo que muestra células formando masas tensas y luces vasculares muy evidentes que borran la arquitectura del órgano e infiltran y rodean la cápsula y las trabéculas esplénicas (H y E x 10).

coma; pero el término angiosarcoma es el más utilizado en todo el mundo.

Los tumores esplénicos primarios, dado su rareza y a causa de ello, no son a veces considerados en el diagnóstico diferencial de las masas tumorales ocupantes del cuadrante superior izquierdo del abdomen (9). La edad de presentación es entre los 18 y los 93 años, y sólo 4 casos han ocurrido en pacientes menores de 18 años (10). Nuestra paciente presentaba 70 años de edad.

Los aspectos clínicos son muy variables y pueden incluir pérdida de peso, anemia hemolítica angiopática, explicable por las irregularidades endoteliales de los vasos deformados en el bazo o por una coagulopatía de consumo. La anemia, sin embargo suele ser normocrómica y normocítica de grado variable; las coagulopatías son frecuentes, pero varían de grado, desde un alargamiento del TPT, hasta la aparición de un síndrome de defibrinación (1, 4, 6, 10, 11), pero los síntomas más frecuentes, además de la anemia son la hepatoesplenomegalia, debilidad dolor en la espalda y dolor abdominal en el cuadrante superior izquierdo (4, 6, 9, 11). En ocasiones pueden presentarse derrames pleurales y ascitis, ocurriendo la ruptura esplénica de forma frecuente y siendo la causa de ingreso y de intervención quirúrgica en estos procesos (4). Nuestra paciente presentó muchas de las manifestaciones clínicas señaladas, pero no hepatomegalia, lo cual demostró desde un inicio que se trataba de una infección primaria de bazo. Autry y Weitzner (12), refieren que se debe pensar en esta entidad en toda esplenomegalia sin evidencias de linfoma maligno o leucemia, en las esplenomegalias con anemia

hemolítica y en las hemorragias intraperitoneales inexplicables.

El buen resultado quirúrgico de los tumores esplénicos debe sujetarse a los principios de una buena cirugía tumoral, con buen acceso, extirpación sin ruptura y manejo correcto de los tejidos para estudio (13), como se realizó en este caso. Los enfermos que han sido tratados con quimioterapia tienen un curso rápidamente fatal aún cuando no existan metástasis (14). Rupolo y cols (15) señalan buenos resultados con la esplenectomía, seguida de tratamiento con antraciclinas, fosfamida y mesma. La radioterapia se emplea en las metástasis y dolores óseos (16). En nuestro caso empleamos la adriamicina con ciclofosfamida con un total de ocho ciclos al igual que Holgado Silva y cols (9). Después de tres años nuestra paciente se encuentra asintomática con controles cada dos meses.

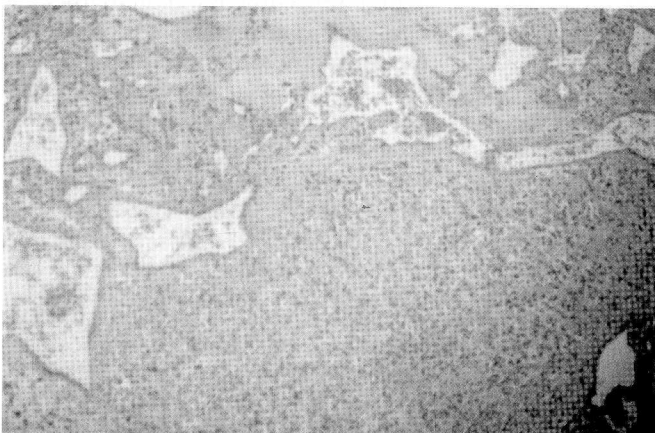
BIBLIOGRAFÍA

1. Yang J, Rosenberg S, Glatstein E, Antman K. Sarcomas of soft tissues. In *Cancer. Principles and practices of Oncology*. 4th Ed, Devita V, Hellman S, Rosenberg S, (Eds), J. E. Lippincott, Philadelphia USA, 1993, p 1436-80.
2. Langhans T. Polsierende cavernose Geschwulst der mitz mit metastatischen neten in der Leber. *Virchows Arch* 1879; 75:273-5.
3. Muzi M, Rulli F, Federico F. Angiosarcoma of the spleen mimicking rupture. Case report and literature review. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; 71:135-46.
4. Morgenstern L, Rosenberg J, Geller S. Tumors of the spleen. *World J Surg* 1985; 9:468-76.
5. Aster J, Kumar V. Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. In *Robbins. Patología Estructural y Funcional*. 6ª Ed.; Cotran R,

Kumar V, Collins J (eds), Ed McGraw Hill Interamericana de España 2000, pp 720-1.

6. Karakas H, Demir M, Ozyilmaz F, Cakir B. Primary angiosarcoma of the spleen: in vivo and vitro MRI finding. *Clin Imaging* 2001; 25:192-6.
7. Feigenberg Z, Wysenbeek A, Avidor E, Dinstman M. Malignat lymphangioma of the spleen. *Is J Med Sci*, 1985; 19:202-6.
8. Popper H, Thomas L. Alterations of liver and spleen among workers exposed to vinyl chloride. *Ann N.Y. Acad Sci* 1975; 246: 172-7.
9. Holgado Silva C, De la Vega Vázquez J, Prieto Girón J, Peña Hernández J, Aznar Martín A, Inoriza Rueda J, et al. Hemangiosarcoma de bazo. *Rev Clin Esp* 1981; 162: 291-2.
10. Cokelaere K, Van Vuchelen J, Michielssen P, Sciort R. Epithelioid angiosarcoma of the splenic capsule. Report of a case reiterating the concept of inert foreign body tumorigenesis. *Virchown Arch* 2001, 438:398-403.
11. Thomas JP, Poncell A, Sagone AL. Splenic angiosarcoma and iron deficiency anemia in 43-year old man. *South Med J*, 2001; 94: 640-3.
12. Autry J, Weitzner S. Hemangiosarcoma of spleen with spontaneous rupture. *Cancer* 1975; 35:534-7.
13. Manco M, Buononato M, Equitani F. Splenic hemangiosarcoma. A case report. *Oncology* 2000; 59: 98-9.
14. Cermik T, Yuksel M, Demir M, Ozyimaz F, Kaya M, Vural O et al. Bone metastasis from primary splenic angiosarcoma to the sacrum demonstrated by TC-99m-labeled red blood cell and TC-99m MDP bone Scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 363-4.
15. Rupolo M, Borretta M, Buonadonna A, Stefanovski P, Bearz A, Bertola G. Metastatic angiosarcoma of the spleen. A case report and treatment approach. *Tumori* 2001; 87: 439-43.
16. Voghera P, Fontana D, Coverlizza S, Fusca M, Deffa V, Pisacane A. Littoral hemangioma of the spleen. *Minerva Chir* 2001; 56: 97-9.

Figura 3.



Histopatología que señala áreas con grados de diferenciación variables. Las zonas mejor diferenciadas constan de células anaplásticas que forman conductos vasculares (H y E x 20).

Figura 4.

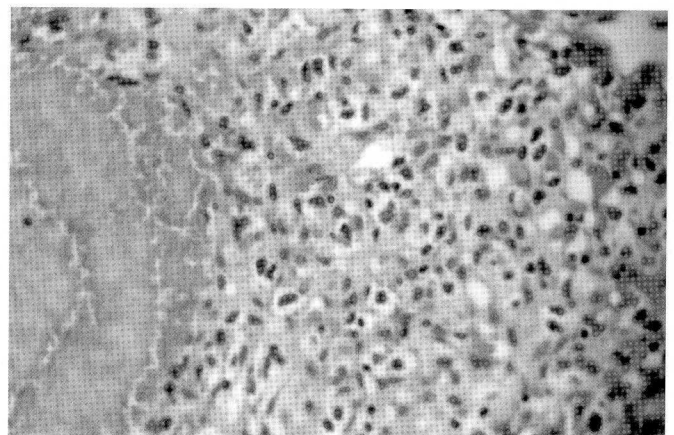


Imagen a mayor aumento mostrando grupos de células moderadamente anaplásticas y de estirpe endotelial atípica (H y E x 40)

Craneofaringioma Diagnóstico en la consulta de Oftalmología

Craniopharyngioma

Nelson Arturo Rodríguez Marco, Ruth Abarzuza Cortaire, Susana Solanas Álava, Jorge Sierra Barreras,
Manuel Chacón Vallés, José Ángel Cristóbal Bescós

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

RESUMEN

Un varón de 19 años desarrolló una rápida disminución de visión y borrosidad junto con una hemianopsia homónima izquierda incongruente. Las lesiones en el campo visual sugirieron una lesión quiasmática y consideramos necesaria una investigación neuroradiológica adicional. La imagen de la resonancia magnética mostró un craneofaringioma localizado en la región supraselar que producía efecto masa con compresión del quiasma. El paciente fue sometido a una extirpación quirúrgica una semana después consiguiendo una completa recuperación de la función visual.

La probabilidad de recuperación visual en las neuropatías ópticas asociadas con tumores está generalmente relacionada con la severidad y duración de la afectación de la vía óptica. La combinación de una lenta y progresiva disminución de visión con un edema de papila en el lado de la pérdida de campo visual implica compresión del nervio óptico en la unión con el quiasma.

PALABRAS CLAVE

Craneofaringioma. Campo visual. Síndrome paraselar. Edema de papila.

SUMMARY

A 19-years-old man developed a rapid decreased and blurred vision together with a left incongruous homonymous hemianopia. Visual field defects suggested a chiasmal lesion and we considered necessary additional neuroradiological investigation. Magnetic resonance imaging of the brain showed a located craniopharyngioma in the suprasellar region that produced a mass effect with compression of the chiasma. The patient had neurosurgical resection one week later and a complete restoration of visual function followed its removal.

The probability of visual recovery in tumor-related optic neuropathies is usually correlated with the severity and duration of the optic pathway compromise. The combination of a slowly progressive diminution of vision with optic disc oedema on the side of field loss implicates compression of the optic nerve at its junction with the chiasm.

KEY WORDS

Craniopharyngioma. Visual field. Parasellar syndrome. Papilledema.

INTRODUCCIÓN

La patología quiasmática es una de las afecciones neurológicas de más interés para los oftalmólogos. Los tumores selares y paraselares producen síntomas y signos visuales y campimétricos característicos por lo que el conocimiento de éstos por el oftalmólogo, permitirá que sea el primero en diagnosticar una lesión quiasmática y remitir al paciente al endocrino o neurocirujano¹.

Los craneofaringiomas son tumores mixtos (sólidos y quísticos) de la línea media, supraquiasmáticos y de crecimiento lento que se originan de los restos embrionarios de la bolsa de Rathke y se localizan en la región de la glándula y tallo hipofisarios.

Estos tumores pueden aparecer a cualquier edad, pero es más común en pacientes jóvenes, menores de 20 años, con un segundo pico en la quinta y séptima década de la vida, suponiendo el 2-4 % de los tumores intracraneales. Los tumores quísticos contienen productos de la descamación, tejido necrótico y sangre, habitualmente con calcificación distrófica moteada (un signo útil en TAC). Estos tumores en caso de ser grandes causan disfunción hipofisaria, hipotalámica e hidrocefalia. La meta del tratamiento debe ser la extirpación máxima con las mejoras de las funciones visuales alteradas, el deterioro mínimo de las funciones endocrinas

Correspondencia: Manuel Chacón Vallés
Secretaría de Oftalmología Planta 6ª
HCU Lozano Blesa Avenida San Juan Bosco 15, 50009 Zaragoza

y evitar un déficit neuropsicológico. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, a veces seguida de radioterapia externa en casos de resección parcial. En casos seleccionados y en los que el tumor tenga componente quístico se puede realizar punción estereotáctica, aspiración del quiste y la instilación intratumoral de radioisótopos como el Fósforo-32 o drogas oncológicas como la bleomicina y el metrotexate. En el menor de los casos derivación del contenido del quiste a un reservorio subcutáneo y derivación para el tratamiento de la hidrocefalia^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Un varón de 19 años acudió a urgencias de oftalmología por haber notado visión borrosa en su ojo izquierdo en la última semana. En la anamnesis no presentaba antecedentes de interés. La exploración oftalmológica mostraba: agudeza visual con ojo derecho (OD) 10/10, y en ojo izquierdo (OI) 4/10. La exploración de segmento anterior en lámpara de hendidura fue normal y la presión intraocular se encontraba dentro de los límites normales. Los reflejos pupilares directo y consensual estaban conservados. En el estudio de fondo de ojo, las máculas fueron normales. El disco óptico derecho era normal (Fig. 1), pero en OI se observaba leve edema en sector nasal con borramiento de los límites papilares (Fig. 2). Ante la sospecha de proceso expansivo intracraneal que comprimiera el quiasma y/o nervio óptico izquierdo, por la asimetría de afectación, realizamos un campo visual (CV) neurológico de 81 puntos, que resultó patológico en ambos ojos, más intenso en el OI. En OD 12 puntos perdidos de 81 y en OI 47 puntos perdidos de 81. Nuestro paciente presentaba una hemianopsia homónima incongruente con predominio en el OI (Fig. 3 y 4).

La resonancia magnética (RNM) potenciada en T₁, DP y Flair, en planos sagital, axial y coronal reveló un proceso expansivo heterogéneo, parcialmente quístico, supraselar y paraselar izquierdo que comprimía quiasma y sobre todo, el nervio óptico izquierdo, compatible con un craneofaringioma (Fig. 5, 6 y 7).

El paciente fue intervenido por el Servicio de Neurocirugía, con recuperación de la función visual y CV un mes y medio después de la intervención, sin existir recidivas tras dos años de seguimiento (Fig. 8 y 9).

DISCUSIÓN

El desarrollo de una alta y sofisticada tecnología diagnóstica y terapéutica en el campo de la oftalmología ha hecho que el oftalmólogo se limite cada vez más al estudio de la patología del globo ocular dejando de lado, erróneamente, otros campos como la patología orbitaria y la neurooftalmología. Así en el caso que presentamos destacamos la importancia de un planteamiento multidisciplinar para un síntoma fundamentalmente visual. La clínica de un craneofaringioma depende de la edad del paciente. Los niños suelen presentar interferencia con la función hipotalámica que causa enanismo, retraso del desarrollo sexual y obesidad. Los adultos suelen presentar defectos en la agudeza visual y del CV. Estos tumores producen hemianopsias bitemporales que comienzan en los cuadrantes inferiores, aunque también es frecuente la hemianopsia homónima muy asimétrica^{4,5,6}. Posteriormente los defectos se extienden hasta afectar los campos temporales superiores.

La TAC y la RNM con contraste, permiten en la actualidad diagnosticar la mayor parte de los procesos patológicos que producen una compresión unilateral o bilateral del nervio óptico en su segmento quiasmático y prequiasmático. La RNM muestra la localización del tumor, la TAC puede mostrar calcificaciones hasta en el 50-70 % de los casos. No obstante otro tipo de lesiones paraquiasmáticas, como meningiomas, aneurismas y cordomas también pueden asociar calcificaciones.

El tratamiento es principalmente quirúrgico, pero la extirpación completa puede ser difícil porque con frecuencia la cápsula del tumor está localmente muy unido a las estructuras vecinas, por lo que la radioterapia postoperatoria puede ser útil, aunque las recurrencias son frecuentes durante los dos primeros años. La recuperación visual se da aproximadamente en el 50 % de los pacientes tras la resección tumoral y no va más allá de lo recuperado en el primer mes postoperatorio.

La misión del clínico en las lesiones del quiasma o de la vía óptica es valorar la función visual, interpretar los resultados campimétricos y en lo posible localizar la región anatómica afectada. Para ello la evaluación de los campos visuales por simple inspección (campimetría de confrontación) no es suficientemen-

te precisa, por lo que se debe completar mediante perimetría computerizada.

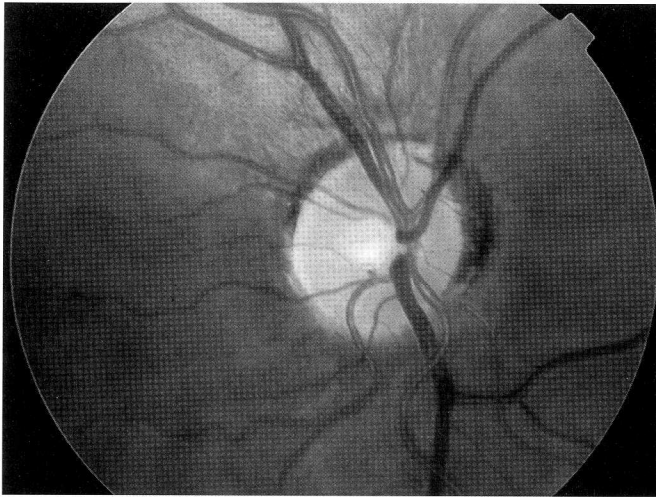
Los craneofaringiomas generalmente se manifiestan tardíamente y los síntomas sistémicos pueden preceder a los visuales en meses o incluso años, siendo esto último más notable en los niños que en los adultos, por lo que a mayor tiempo de evolución de los síntomas sistémicos peor pronóstico⁷. No obstante, la buena evolución de nuestro paciente tendría relación con la precocidad que refirió los síntomas visuales y la rapidez de las exploraciones realizadas, campimetrías y pruebas de imagen⁸.

La variabilidad en los campos visuales es otra característica de estos tumores y se ve en un tercio de los pacientes. Por último decir que, aunque la RNM es la prueba recomendada para el seguimiento de estos tumores, la exploración neurooftalmológica periódica es útil en la detección precoz de las recidivas^{9,10}.

BIBLIOGRAFÍA

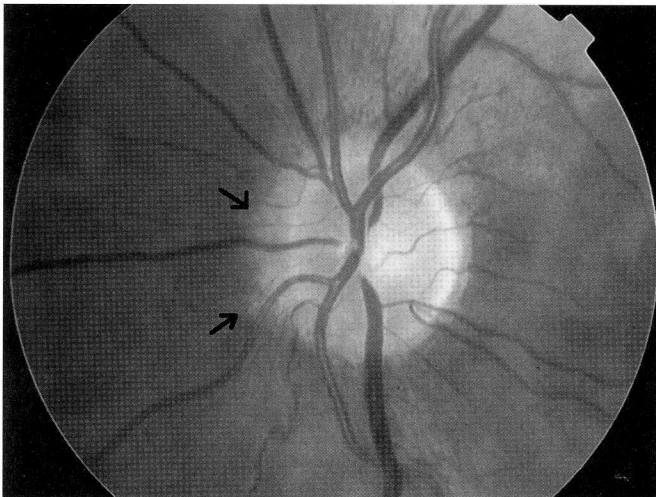
1. Negrete O, Benítez JM, Orduña G, Cos MA, García J. Síndromes paraselares. Revisión de 170 casos. Arch. Soc. Esp. Ophthalmol., 1991; 60: 167-172.
2. Pérez Martín J, Manzanos A, Menezo JL, Froufe A. Craneofaringiomas. Revisión de doce casos. Arch. Soc. Esp. Ophthalmol., 1982; 42: 554-560.
3. Crane TB, Yee PD, Helper PS. Clinical manifestation and radiologic findings in craniopharyngiomas in adults. Am J Ophthalmol 1982, 94: 220-228.
4. Jornet I, Marín FJ, Marco M, Menezo JL. Campimetría atípica en los tumores de hipófisis. Arch. Soc. Esp. Ophthalmol., 1980; 40: 715-770.
5. Alonso MA, Montero M, Gutiérrez A. Signos y síntomas en una serie de 727 tumores selares y paraselares. Arch. Soc. Esp. Ophthalmol., 1993; 64: 359-360.
6. Freitag SK, Miller NR. Visual loss in a 42-year-old man. Surv Ophthalmol. 2000 May-Jun; 44 (6): 507-12.
7. Descuns P, Lajat, Resche F. Bilan postoperative (ophtalmologique et edocrinien) d'une série d'adénomes hypophysaires. Rev Oto-Neuro-Ophthalmol 1978, 50: 343-349.
8. Chaqués V, Pinos P, Manzanos A, Pérez Martín J, Menezo JL, Harto M, Salvador A, Marín FM. Manifestaciones oftalmológicas y generales de los adenomas hipofisarios. Arch. Soc. Esp. Ophthalmol., 1984; 47: 299-302.
9. Chen C, Okera S, Davies PE, Selva D, Crompton JL. Craniopharyngioma: a review of long-term visual outcome. Clin Experiment Ophthalmol. 2003 Jun; 31 (3): 220-8.
10. Lee AG, Chau FY, Golnik KC, Kardon RH, Wall M. The diagnostic yield of the evaluation for isolated unexplained optic atrophy. Ophthalmology. 2005 May; 112 (5): 757-759.

Figura 1.



Papila del OD con límites normales y pigmentación del anillo neuroretiniano.

Figura 2.



Papila del OI con edema y pérdida del contorno en el sector nasal (flechas)

Figura 3.

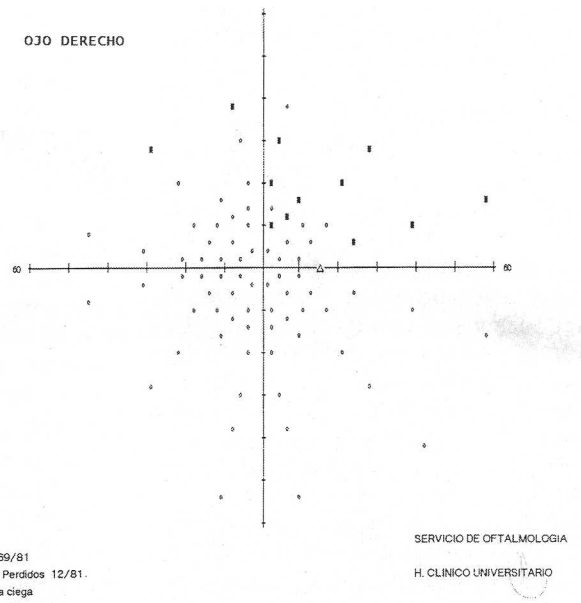
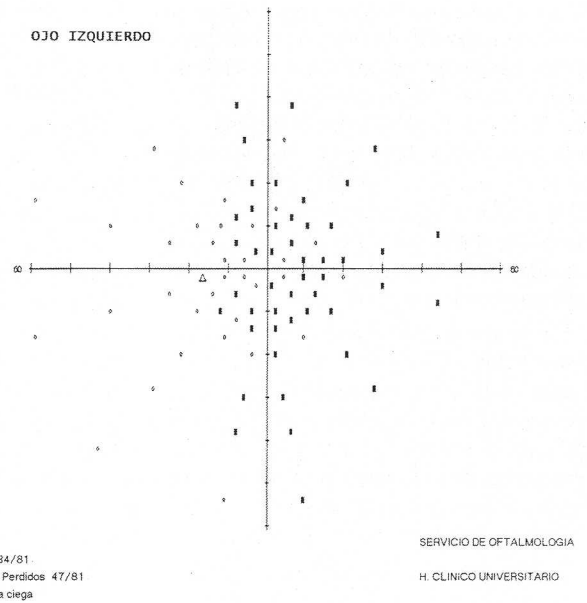


Figura 4.



Campimetrías del primer día que fue visto el paciente en la consulta de oftalmología. Cuadrantanopsia temporal superior OD y hemianopsia temporal OI.

Figura 5.

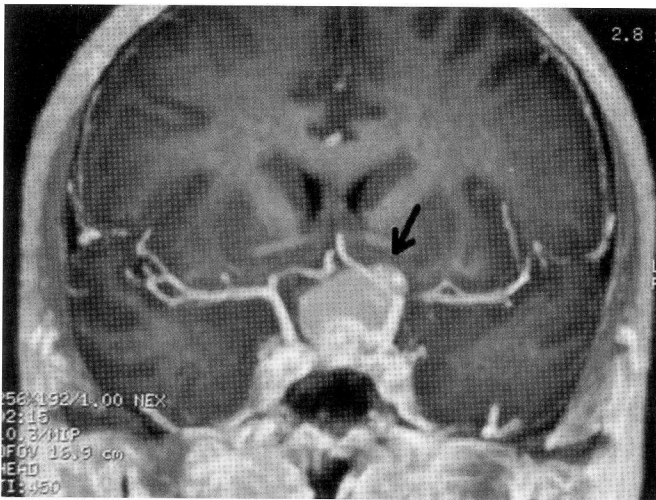


Figura 6.

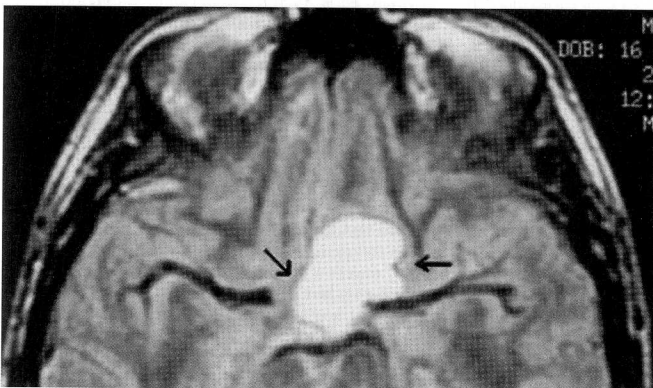
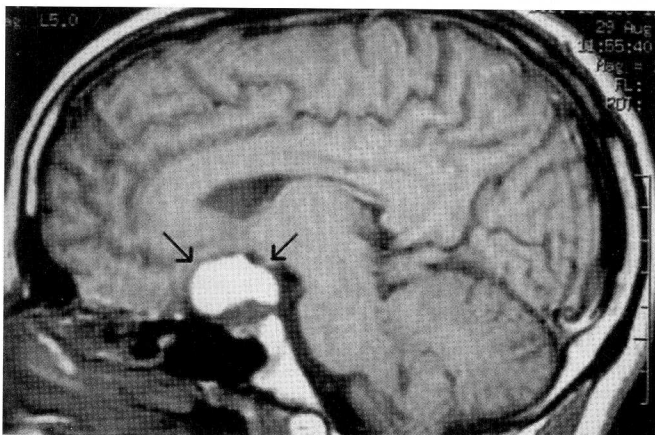


Figura 7.



Proceso expansivo heterogéneo sólido-quístico intra y supraselar (flechas).
 Planos sagital, axial y coronal.

Figura 8.

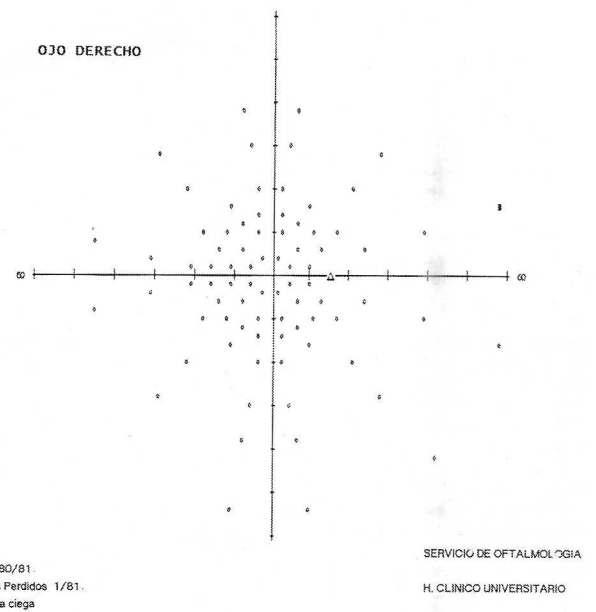
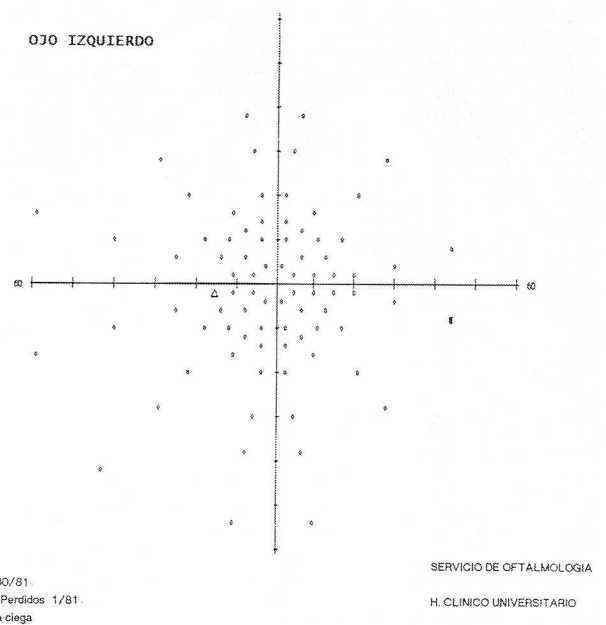


Figura 9.



Campimetrías un mes y medio después de la extirpación del tumor.
 Recuperación total.

Información para los autores

las instrucciones para los autores de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA se adaptan a las «Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas, dictadas por el grupo de Vancouver en 1979 y modificadas en 1981 (ver Archivos, volumen 30: 1-7, 1990).

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA considerará para su publicación aquellos trabajos inéditos relacionados directamente con las ciencias biomédicas y su investigación.

La revista consta de las siguientes secciones:

Originales. Trabajos, preferentemente prospectivos de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

La extensión máxima del texto será de doce folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Notas clínicas. Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento del proceso.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Cartas al director. En esta sección se publicarán, a la mayor brevedad, objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la revista y observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, se admitirán una figura y una tabla. Bibliografía de diez citas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

Otras secciones. La revista incluye otras secciones (Editoriales, Diagnóstico y Tratamiento, Revisiones, Conferencias) cuyos trabajos son escritos por encargo del Comité de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al director de la revista.

Presentación y estructura de los trabajos. Todos los originales quedan como propiedad permanente de Archivos de la Facultad de Medicina y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la revista. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista.

El mecanografiado de los trabajos se hará en hojas de tamaño folio a doble espacio (30 líneas de 70 pulsaciones). Las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho.

Cada parte del manuscrito empezará con una nueva página en el siguiente orden:

1. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que se cita, los siguientes datos: título del artículo, título en inglés, nombre y uno o dos apellidos de los autores, nombre completo del centro de trabajo y dirección completa del mismo, dirección para la correspondencia, agradecimientos y otras especificaciones cuando se considere necesario.

2. En la página 2 se presentará el resumen. Su extensión aproximada será de 100 palabras. Se caracterizará por 1) poder ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) su ordenación observará el esquema general del artículo en miniatura, y 4) no incluirá material o datos no citados en el texto.

Debajo del resumen se especificará de tres a seis palabras clave o lemas que identifiquen el contenido del trabajo para su inclusión en los repertorios y bases de datos biomédicas nacionales e internacionales. Se acompañará un resumen (summary) y las palabras clave en inglés (key words).

3. Texto. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siendo de desear que el esquema general sea el siguiente:

3.1. Originales: introducción, material y métodos, resultados y discusión.

3.2. Notas clínicas: introducción, observación clínica y discusión.

a) Introducción. Será lo más breve posible, y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que viene a continuación.

b) Material y método. En él se indica el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información.

c) Resultados. Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el material y método empleados. Estos datos pueden publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) Discusión. El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

e) Agradecimiento. Cuando se considere necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

4. Bibliografía. Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañado del nombre de los autores; cuando se mencionen estos, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionen ambos, y si se trata de varios, citará el primero seguido de la expresión «et al».

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus; consultar la «List of Journals Indexed» que se incluye todos los años en el número de enero de Index Medicus.

En lo posible se evitará el uso de frases imprecisas como citas bibliográficas; no pueden emplearse como tales «observaciones no publicadas» ni «comunicación personal», pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en las citas bibliográficas como «en prensa» (entre paréntesis).

Las citas bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando la página inicial y final de la cita. Los autores serán responsables de la exactitud de todas y cada una de las citas bibliográficas.

Revistas

1) **Artículo de revista ordinario.** Relacionar todos los autores si son seis o menos; si son siete o más, relacionar sólo los tres primeros y añadir «et al».

2) **Autor colectivo.** National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.

3) **Autor no indicado.** Anónimo. The viral aetiology of rheumatoid arthritis. Lancet 1984; 1: 772-774.

4) **Suplemento de una revista.** Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92 (2 Pt 2): 316-318.

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. Resúmen. Blood 1979; 54 (supl. 1): 24a.

5) **Revista con paginación independiente en cada número.** Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Pract 1981; 16 (sep): 24-25.

Libros y monografías

6) **Autor/es personal/es.** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5ª ed. New York: Harper and Row, 1974; 406.

7) **El editor, recopilador o moderador figura como autor.** Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973; 12-18.

8) **Capítulo en un libro.** Pérez-López FR, Tierz JA, of human prolactin, ACTH, aldosterone, TSH, placental lactogen, chorionic gonadotropin and estril during pregnancy. En: Endroczi E, Angelucci L, Scapagnini U, de Wied U, eds. Neuropeptides, neurotransmitters and regulation of endocrine processes. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1982; 459-466.

9) **Artículo publicado en un libro de actas.** Dupont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. En: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the

International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology, 1974; 44-46.

10) **Monografía en una serie.** Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. En: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-56 (Stoner GD, et Methods and perspectives in cell biology; vol. 1).

11) **Publicación de un organismo público.** Ranofsky AL, Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication n° (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; n° 34).

12) **Tesis o disertación.** Casala Mantecón C. Quimioterapia basada en cisplatino, asociada a dosis altas de acetato de medroxiprogesterona en el tratamiento de tumores ováricos o otras neoplasias genitales de mal pronóstico. Zaragoza. Facultad de Medicina de Zaragoza, 1987. Tesis doctoral.

Otros artículos

13) **Artículo de un diario.** Oliva MP. Una lesión cerebral llamada Parkinson. El País. 19 diciembre 1987, 34 (Col. 1).

14) **Artículo de un semanario.** Barrón A. La senología en una ciencia muy nueva. cambio 16, 1988, agosto 29: 11-13.

5. las fotografías se seleccionarán cuidadosamente procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. El tamaño será de 13 x 18 centímetros. Es muy importante que las copias fotográficas sean de calidad inmejorable, para poder obtener así buenas reproducciones; se presentarán de manera que los cuerpos opacos (huesos, sustancias de contraste, etc.) aparezcan en blanco. la revista aconseja un máximo de seis fotografías, salvo excepciones, muy justificadas; se admiten ilustraciones en color, previo acuerdo económico, caso en el que se recomienda el envío de diapositivas.

Las fotografías irán numeradas al dorso mediante una etiqueta adhesiva, indicando, además, el nombre del primer autor, con una flecha que señalará la parte superior; debe procurarse no escribir al dorso, ya que se producen surcos en la fotografía. Las ilustraciones se presentarán por separado, dentro de un sobre; los pies de las mismas deben ir mecanografiados en hoja aparte.

6. Las gráficas (hasta un máximo de seis) se dibujarán con tinta china negra, cuidando que el formato de las mismas sea de 13 x 18 centímetros o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas del apartado 5 para las fotografías. Las fotografías y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta, como figuras.

7. Las tablas se presentarán en hojas aparte, que incluirán: a) numeración de la tabla con números arábigos; b) enunciado (título correspondiente), y c) una sola tabla por hoja. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones; las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página impresa de la misma.

8. El autor recibirá, cuando el artículo se halle en prensa, unas pruebas impresas para su corrección, que procurará devolver al secretario general dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.

9. El comité de redacción acusará de los trabajos enviados a la revista e informará acerca de su aceptación.

10. El comité de redacción se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere necesario.

El primer firmante o, en su defecto, la persona que someta el trabajo al comité de redacción, recibirá las observaciones, correcciones y, en su caso, el motivo de rechazo de su publicación.

Los trabajos se remitirán por triplicado al director de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA, Facultad de Medicina de Zaragoza (calle Domingo Miral, sin número, de Zaragoza), acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la revista. Haciendo mención expresa de todos los autores de que el trabajo no ha sido enviado, aceptado o editado, total o parcialmente, en otra publicación.



Revista Oficial de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Zaragoza

ARCHIVOS

de la Facultad de

MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 46

Núm. 2

Julio 2006

Originales

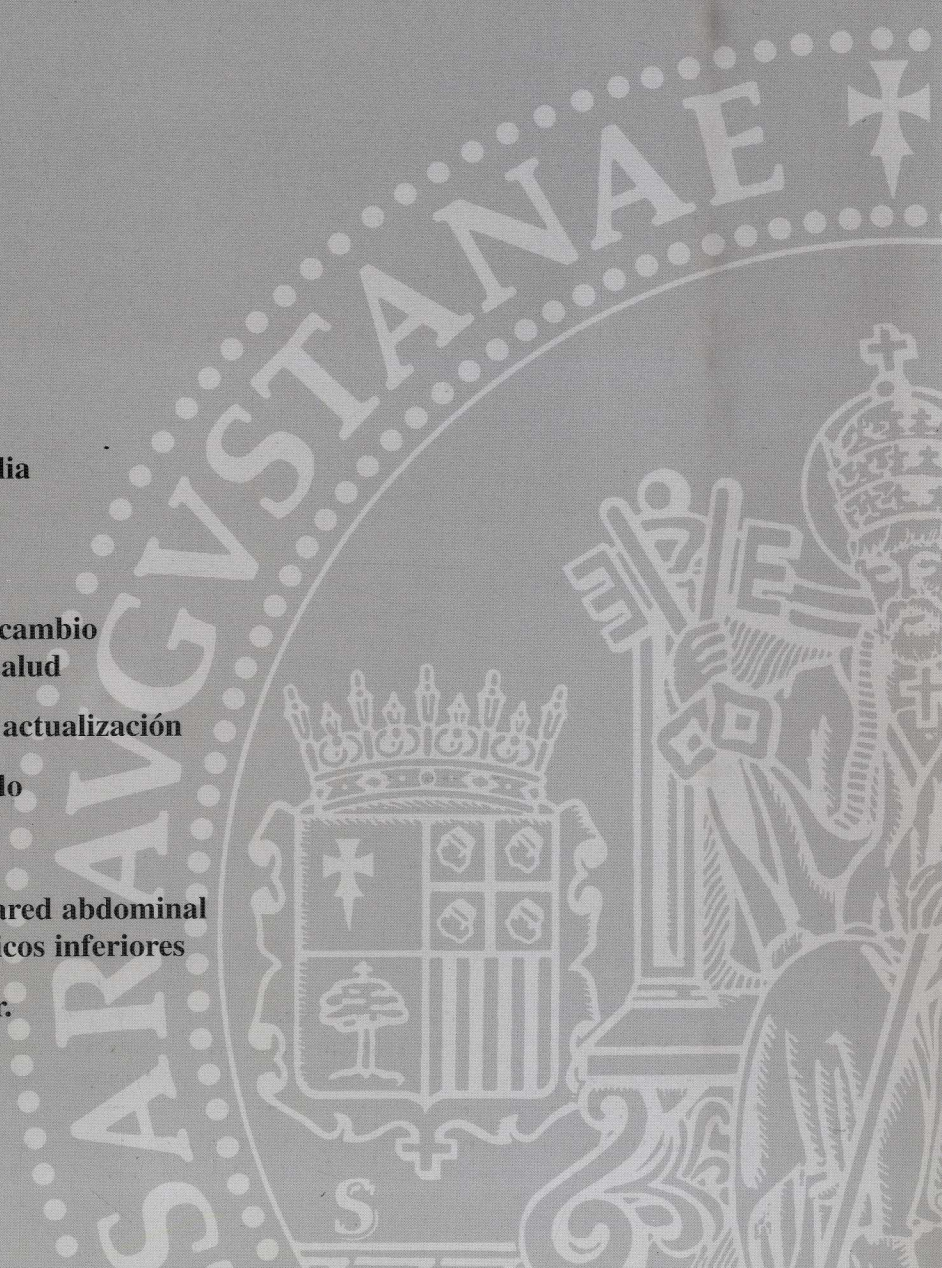
- Estudio diagnóstico de trombofilia en pacientes jóvenes con ictus

Revisión

- Calentamiento de la atmósfera, cambio climático y repercusiones en la salud
- Melatonina en Psiquiatría: Una actualización
- Contaminación acústica: El ruido

Casos clínicos

- Hemorragia espontánea de la pared abdominal por rotura de los vasos epigástricos inferiores
- Malacoplaquia de vesícula biliar. Aporte de un nuevo caso



DIRECTORA

Begoña Martínez Jarreta

SECRETARIA

Milagros Bernal Pérez

COMITE EDITORIAL

Arturo Vera Gil

Fco. José Carapeto Márquez de Prado
José Miguel Morales Asín
Enrique Martínez Ballarín
Jorge Albareda Albareda
Jesús Escanero Marcén
Fco. Javier Suárez Pinilla
Ignacio Querol Nasarre
Adjuntos al Decano para Estudiantes

Por el Ilustre Colegio de Médicos

Miguel Ángel Lechuga Monge
Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza

CONSEJO DE REDACCIÓN

María Dolores Abós Olivares
Carlos Aibar Remón
Julia Aísa Fernández
Octavio Alda Torrubia
Juan Antonio Amiguet García
María Jesús Azanza Ruiz
Félix Barroa Comps
Máximo Bartolomé Rodríguez
Carlos Baselga Asensio
Luisa Bernad Pérez
María Milagros Bernal Pérez
Julia Blasco Oquendo
José Bueno Gómez
Manuel Bueno Sánchez
Fco. J. Carapeto Márquez de Prado
Francisco Javier Castillo García
Jesús Cebollada Muro
Pedro Cia Gómez
Antonio Clavel Parilla
Francisco Conget López
Javier Deus Fombellida
Fernando Dolado Arnal
Jesús Fernando Escanero Marcén

Asunción Escolar Castellón
Juan de Dios Escolar Castellón
Ernesto Fabre González
Ignacio Ferreira Montero
Jesús M^a Garragori Otero
Felicito García-Alvarez Alvarez
Ana Isabel García Felipe
Juan Carlos Giménez Morales
Armando Giner Soria
Virginia Gómez Aracil
Luis Ignacio Gómez López
Rafael Gómez Lus
Manuel González González
Matilde Grasa Jordán
Miguel Ángel de Gregorio Ariza
Gabriel Guillén Martínez
Martín Gutiérrez Martín
Araceli Hernández Vitoria
Francisco Honrubia López
Concepción Junquera Escribano
Francisco Javier Lanuza Giménez
Jesús Lázaro Pérez
Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón
Guillermo Marcos Aragües
Enrique Martínez Ballarín
Carmen Martínez Ciriano
Mariano Martínez Díez
Begoña Martínez Jarreta
Diana Martínez Tello
Tomás Martínez Terrer
Mariano Mateo Arizabalaga
José M^a Miguelena Bobadilla
Antonio Millastre Benito
Consuelo Miqueo Miqueo
Francisco Morales Asín
Carlos Morales Blánquez
María José Morandeira García
José Luis Nieto Amada
José Luis Olivares López
Fco. J. Ortego Fernández de Retana
Daniel Palanca Martín
José María Pérez González
María Pilar Pérez Hiraldo
Ignacio Querol Nasarre
Feliciano Ramos Fuertes

Juan Antonio Redondo Marco
Alfonso del Río Ligorit
Luis Angel Rioja Sanz
Soledad Romero Colás
Fco. J. Romero Fernández
Emilio Rubio Calvo
María Carmen Rubio Calvo
Miguel Rubio Nacher
Ricardo Sáinz Samitier
José Carlos Salinas Payer
René Serrat Torreguitart
Antonio Sarriá Chueca
Fernando Seral Iñigo
Dolores Serrat Moré
Blanca Sinués Porta
Francisco Javier Suárez Pinilla
Miguel Angel Suárez Pinilla
Ana Torres del Puerto
Alejandro Tres Sánchez
José Gabriel Valdivia Uría
Héctor Vallés Varela
Javier Villagrasa Compaired
José Lucio Villavieja Atance
Jaime White Orozco

Publicación cuatrimestral Copyright © Facultad de Medicina I. S. S. N.: 0558-6291 Depósito legal: Z-44-1958	Preimpresión e impresión: Navarro & Navarro Impresores	Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina	Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad, como soporte válido Ref. 88020-R
---	--	--	--

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



SUMARIO

VOLUMEN 46, NUMERO 2, JULIO DE 2006

ORIGINAL

Estudio diagnóstico de trombofilia en pacientes jóvenes con ictus

Marta Sánchez Marteles, Sonia Santos Lasasosa, José Luis Morales Rull, Alvaro Flamarique Pascual, Beatriz Sierra Bergua.

REVISIÓN

Calentamiento de la atmósfera, cambio climático y repercusiones en la salud

Jesús Fleta Zaragozano, Luis Moreno Aznar, Beatriz Fleta Asín

Melatonina en Psiquiatría: Una actualización

Marta López-Vicente, Santiago Ortega-Gutiérrez, Lorena Fuentes-Broto, Enrique Martínez-Ballarín, Francisco Javier Miana-Mena, Darío Acuña-Castroviejo y Joaquín J. García.

Contaminación acústica: El ruido

Dra. Pilar Aguado Borrajo

CASO CLÍNICO

Hemorragia espontánea de la pared abdominal por rotura de los vasos epigástricos inferiores

Vázquez Sancho M. y Vázquez Arnedo M.

Malacoplaquia de vesícula biliar. Aporte de un nuevo caso

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Alfredo Guerra, Dr. Luis Felipe Alzate, Dr. Víctor Holguín Prieto

Esta revista está subvencionada por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE
MÉDICOS DE ZARAGOZA

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



S U M M A R Y

VOLUME 46, NUMBER 2, JULY 2006

ARTICLES

Diagnosis of thrombophilia in young people with ictus

Marta Sánchez Marteles, Sonia Santos Lasaoa, José Luis Morales Rull, Alvaro Flamarique Pascual, Beatriz Sierra Bergua.

REVISIONS

Warming of the atmosphere, climate change and repercussions in the health

Jesús Fleta Zaragozano, Luis Moreno Aznar, Beatriz Fleta Asín

Melatonin in Psychiatry: An update

Marta López-Vicente, Santiago Ortega-Gutiérrez, Lorena Fuentes-Broto, Enrique Martínez-Ballarín, Francisco Javier Miana-Mena, Darío Acuña-Castroviejo y Joaquín J. García.

Environmental contamination: Noise

Dra. Pilar Aguado Borrajo

CLINICAL CASES

Hemorragia espontánea de la pared abdominal por rotura de los vasos epigástricos inferiores

Vázquez Sancho M. y Vázquez Arnedo M.

A new case of malacoplakia of the gallbladder

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Alfredo Guerra, Dr. Luis Felipe Alzate, Dr. Víctor Holguín Prieto

All correspondence regarding the journal should be addressed to:

Dra. Begoña Martínez Jarreta
University of Zaragoza
Faculty of Medicine
Zaragoza 50009. Spain
Tel. 976 76 16 65
Fax. 976 76 17 45

I. S. S. N.: 0558-6291
Copyright © by Facultad de Medicina
de Zaragoza

Estudio diagnóstico de trombofilia en pacientes jóvenes con ictus

Diagnosis of thrombophilia in young people with ictus

Marta Sánchez Marteles¹, Sonia Santos Lasaosa², José Luis Morales Rull¹, Alvaro Flamarique Pascual¹, Beatriz Sierra Bergua¹.

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España

2. Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa", Zaragoza, España

RESUMEN

La mayoría de los ictus aparecen en personas de más de 50 años y asociados a factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, los ocurridos en pacientes jóvenes, no siempre se justifican con la arterioesclerosis, por lo que se buscan otras etiologías como las trombofilias. Los objetivos del estudio fueron 1.-Conocer la prevalencia de trombofilias y/o estados de hipercoagulabilidad en pacientes jóvenes ingresados por ictus en un hospital de tercer nivel. 2.-Conocer con qué frecuencia se realizan estudios de trombofilia en dichos pacientes. 3.-Cuáles son las características de este tipo de pacientes. Para ello se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, revisando las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" (Zaragoza) durante el año 2004 con diagnóstico de ictus en paciente joven. Se registraron características, antecedentes de interés y estudios de trombofilia/s realizados.

Se revisaron 64 pacientes, 32 de ellos fueron isquémicos. En 16 se solicitó algún tipo de estudio de trombofilia. En el estudio de trombofilia plasmática la alteración más frecuente fue el déficit de Antitrombina III, seguido de resistencia al factor V de Leiden. En el estudio de trombofilia genéticas la mutación de la Metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), todos heterocigotos, fue el hallazgo más frecuente. Los parámetros estudiados en inmunología fueron variables e inconstantes.

Conclusiones: 1.-Los estudios de trombofilias se solicitaron en menor número de lo que sería recomendable 2.-Las peticiones de estudio no son uniformes para los distintos tipos de trombofilias, siendo los estudios plasmáticos los más solicitados.

PALABRAS CLAVE:

Déficit de antitrombina III. Déficit de proteína C. Déficit de proteína S. Hiperhomocisteinemia. Ictus en paciente joven. Mutación del gen de la protrombina. Resistencia a la proteína C activada. Síndrome antifosfolípido. Trombofilia.

ABSTRACT

Most ictus appear in people over 50 and are associated with cardiovascular risk factors. Nevertheless, those that occur in young patients are not always caused by arteriosclerosis, so other etiologies such as thrombophilias are sought. The objectives of this study were: 1.-To find out the prevalence of thrombophilias and/or states of hypercoagulation in young patients admitted for ictus in a tertiary hospital. 2.-To find out the frequency with which thrombophilia studies are carried out in such patients. 3.-To find out the characteristics of these patients. To do so, a descriptive and retrospective study was carried out, reviewing the clinical histories of all the patients admitted to the Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" (Zaragoza) during the year 2004 with diagnoses of ictus in young patients. The characteristics, interesting antecedents and thrombophilia studies carried out were recorded.

64 patients were reviewed, 32 of them showed ischemia. In 16, some type of thrombophilia study was requested. In the study of plasmatic thrombophilia, the most common alteration was antithrombin III deficiency, followed by resistance to V Leyden factor. In the study of genetic thrombophilias, the mutation of Metiltetrahydrofolate reductase (MTHFR), in all cases heterozygotic, was the most frequent finding. The parameters studied in immunology were variable.

Conclusions: 1.- Thrombophilia studies are requested less frequently than would be recommendable 2.-The requests for studies are not uniform for the different types of trombofilias, plasmatic studies being the most requested.

KEY WORDS:

Antithrombin III deficiency, S protein deficiency, C protein deficiency, hyperhomocysteinemia, ictus in young people, prothrombin gen mutation, resistance to C protein, antiphospholipid antibody syndrome, thrombophilia.

INTRODUCCIÓN

El ictus es la segunda o tercera causa de mortalidad en los países desarrollados y la causa más importante de morbilidad y discapacidad a largo plazo de Europa, con el alto coste económico que ello conlleva.

La mayor parte de ellos aparecen en personas mayores de 50 años y asociados a los clásicos factores de riesgo cardiovascular y arteriosclerosis (hipertensión arterial, diabetes Mellitus, tabaquismo, etc.). Sin embargo, en el subgrupo de ictus en paciente joven (menor o igual a 50 años) 1, 2, estos factores no siempre justifican el evento, por lo que se buscan otras etiologías, con el objetivo de evitar o disminuir las recurrencias. Entre los estudios hoy día recomendados en los principales protocolos de Neurología, está la revisión de los estados de hipercoagulabilidad y trombofilias 1, 3, 4, 5.

Los objetivos del estudio fueron: 1.- Conocer con qué frecuencia se realiza estudio diagnóstico de trombofilia en pacientes jóvenes ingresados por ictus en un hospital de tercer nivel (HCU "Lozano Blesa", Zaragoza). 2.- Conocer la prevalencia de trombofilias y/o estados de hipercoagulabilidad en dichos pacientes. 3.- Cuáles son las características de este tipo de pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes ingresados en el año 2004 con diagnóstico de ictus de edades inferiores o iguales a los 50 años en un hospital de tercer nivel (HCU "Lozano Blesa", Zaragoza, España). De ellos, 2 pacientes, un hombre y una mujer, fueron excluidos de nuestro estudio por falta de información y problemas en la consecución de la historia clínica.

Para ello se procedía a la revisión sistemática de su historia clínica, recogiendo características personales, antecedentes de interés, así como estados de hipercoagulabilidad y estudios de trombofilia/s realizados, si es que éstos se habían llevado a cabo. Se utilizó un formulario de recogida de datos diseñado específicamente para el estudio (Tabla 1).

Tras dicha revisión se procedió al archivo y análisis estadístico descriptivo de los datos, para lo cual se utilizó el programa Excel de Microsoft Office.

RESULTADOS

En el año 2004 fueron ingresados por ictus en el HCU "Lozano Blesa" 64 pacientes de edad menor o igual a los 50 años.

El 76 % de ellos fueron hombres. La edad media del total fue de 41,2 años (desviación estándar de 9,1). Los pacientes con ictus isquémico tuvieron una edad media de 40,9 años (desviación estándar de 9,7). La frecuencia de los eventos aumentaba con la edad, especialmente en el sexo masculino (Figura 1).

En la Figura 2 se pueden observar los antecedentes personales observados.

De los eventos revisados, 32 fueron de tipo isquémico y 30 de tipo hemorrágico, de los que uno se debió a traumatismo craneoencefálico en el contexto de un accidente de tráfico.

En ningún paciente con ictus de tipo hemorrágico se estudió la presencia de trombofilias. Todos los estudios se solicitaron en pacientes con ictus de tipo isquémico.

En 16 pacientes se solicitó algún tipo de estudio de trombofilia, pero no en todos se solicitó estudio de trombofilia plasmática, genética e inmunología. La Figura 3 muestra el número de pacientes a los que se les pidió estudio completo o estudio parcial de uno, dos o los tres tipos mencionados con anterioridad.

En todos los pacientes se solicitó estudio de trombofilia plasmática, en 8 (25 %) de trombofilia genética y a 13 de ellos (40 %) se les estudió algún parámetro inmunológico relacionado con trombosis de repetición.

En las trombofilias de tipo plasmático la más frecuentemente hallada (3 pacientes) fue el déficit de Antitrombina III (AT III), seguido de la resistencia al factor V de Leiden que se halló en 2 pacientes; en un paciente se encontró resistencia a las proteínas C y S, 1 paciente presentó anticuerpos antifosfolípido positivos y no se hallaron pacientes con anticoagulante lúpico positivos.

En los estudios genéticos el hallazgo más frecuente fue el de la mutación de la Metil-tetrahidrofolatorreductasa (MTHFR), en 5 pacientes, todos heterocigotos, y algunos coexistían con otros defectos genéticos como el polimorfismo del gen de la protrombina, que fue

positivo en 1 paciente. También se halló un paciente con polimorfismo para el factor V Leiden.

Los parámetros estudiados en inmunología fueron variables e inconstantes en cuanto a la frecuencia de petición de los mismos. Se encontraron alteraciones en 11 del total 32 pacientes (34,4 % del total, 73 % de los estudiados), pero éstas fueron muy variables y dispersas; así 4 pacientes tenían inmunocomplejos circulantes a títulos elevados, 3 pacientes presentaban alteraciones del complemento, en 2 pacientes se halló aumento de las crioglobulinas, en otros 2 de la proteína C reactiva y sólo un paciente presentó positividad al factor reumatoide.

En conjunto 26 de las 41 solicitudes realizadas resultaron patológicas, lo que representaba un 44% de los estudios plasmáticos, un 87,5% de los genéticos y un 92,3% de los inmunológicos.

La distribución de las distintas trombofilias diagnosticadas se presenta en la Tabla 2.

Diez pacientes murieron (16,12%), de los cuales dos tenían diagnosticada una neoplasia activa. En ninguno de ellos se solicitó estudio de trombofilia.

DISCUSIÓN

Las trombofilias juegan un papel importante en la génesis de las trombosis venosas o arteriales y, en consecuencia, de la patología que deriva de las mismas (coronaria, neurológica, vascular periférica, etc.). Se diferencia entre primarias, que son aquellas que se dan en sujetos predispuestos genéticamente, por un defecto cuantitativo o cualitativo de una proteína o factor protrombótico y en los cuales habría un riesgo "basal" aumentado de trombosis; y las secundarias, que son estados de hipercoagulabilidad causados o favorecidos por otra entidad, tales como el embarazo, las inmovilizaciones prolongadas, las neoplasias, la cirugía ortopédica (en especial la de rodilla), etc. En ocasiones ambos fenómenos coexisten aumentando de forma muy considerable el riesgo de trombosis.

La mayor parte de estos fenómenos se asocian a un aumento de las trombosis venosas 1. Y aunque existe controversia acerca de la frecuencia y la fuerza

de asociación también se han asociado a trombosis arteriales.

Clínicamente, las manifestaciones relacionadas más estudiadas son la trombosis venosa profunda (TVP), las coronariopatías y los ictus.

Las trombofilias más conocidas son la resistencia a la proteína C Reactiva o factor V de Leiden, el déficit de antitrombina III, los déficits de proteínas C y S, la mutación del gen de la protrombina, la hiperhomocisteinemia, el Síndrome Antifosfolípido, y otras alteraciones como las disfibrinogenemias o las alteraciones de la lipoproteína a.

Se han realizado diversos estudios acerca de la prevalencia de las trombofilias en la población 1, 5, 6, 7, 8 y de su relación con eventos trombóticos arteriales y venosos, pero son escasos los

estudios realizados con muestras amplias, lo que dificulta la obtención de datos significativos. Parece claro que la prevalencia es baja, pero la bibliografía no acaba de coincidir y según citan, podría oscilar en torno a un 5-10 % en población seleccionada, según las patologías 9.

En lo que sí parecen estar de acuerdo los textos, con los estudios realizados 3, 4, 10, 11, 12, 13, 14, es en recomendar la investigación sistemática de estas patologías en pacientes jóvenes (menores de 50 años), con trombosis de repetición, antecedentes familiares, localizaciones inusuales de las trombosis, y/o baja probabilidad de arteriosclerosis. Lo que haría por tanto, a nuestra muestra susceptible de ser estudiada 14, 15, 16.

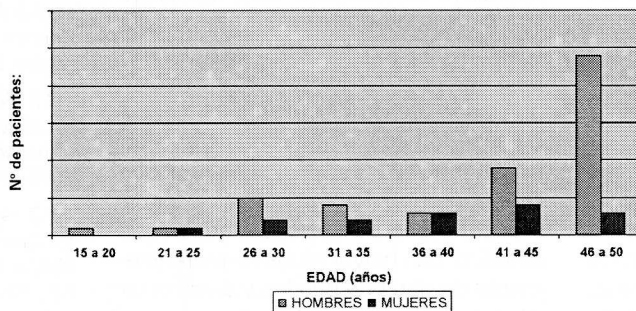
Así mismo, en todos los pacientes con hallazgos (independientemente del

tipo de trombofilia) se recomienda la confirmación fuera de la fase aguda de la enfermedad, puesto que en dicha fase puede haber falsos positivos, en especial en el déficit de proteína C y S.

Con respecto a los resultados del presente trabajo, son varios los aspectos de interés que deben ser analizados.

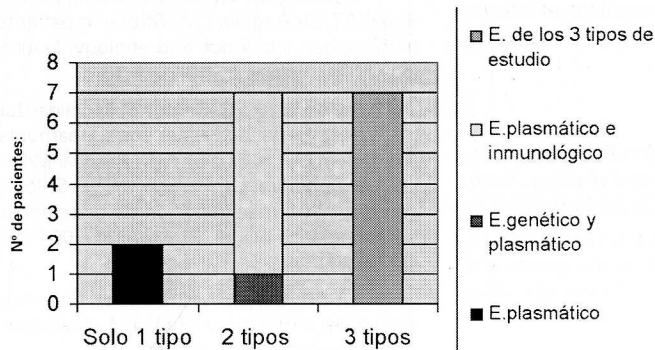
En primer lugar, en relación con las características de los pacientes, resultaron llamativos sus antecedentes personales. Casi la mitad eran fumadores y una cuarta parte dislipémicos, lo que podría incrementar de forma importante el riesgo de ateromatosis, y esto daría lugar al planteamiento de dos cuestiones distintas; la primera, ¿hasta qué punto los eventos estudiados se han producido puramente por ateromatosis?, y la segunda, que a priori podría parecer más razonable, ¿está la ateromatosis ya presente

Figura 1.



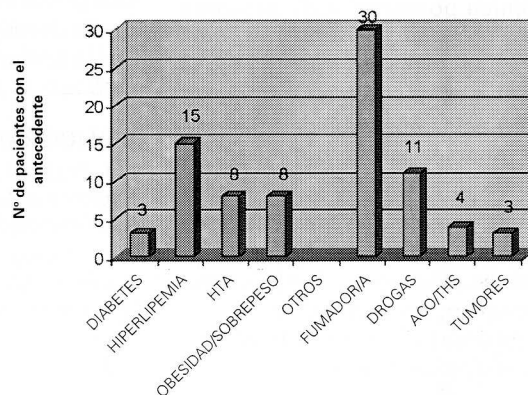
Distribución por Edad y Sexo

Figura 3.



Solicitud de los distintos estudios de trombofilias

Figura 2.



Antecedentes personales. HTA: Hipertensión Arterial; ACO: Anticonceptivos Orales; THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.

en mayor medida de lo deseable para su edad en este tipo de pacientes con trombofilias, siendo así un factor de riesgo añadido para la trombosis?. Ambas cuestiones plantean la necesidad de estudios más amplios y detallados para poder ser respondidas.

En segundo lugar, las neoplasias son desde hace tiempo reconocidas como causa de hipercoagulabilidad adquirida 5, 17, 18, 19, 20 y nuestro estudio confirma los datos existentes en la bibliografía. Tres de los pacientes estudiados tenían una neoplasia activa entre sus antecedentes, 2 de los cuales fallecieron.

Y sin embargo, sin lugar a dudas, no son los datos generales los que más llaman la atención del trabajo, sino es la proporción de pacientes que fueron estudiados; 16 pacientes (50% de los ictus isquémicos), proporción probablemente por debajo de lo deseado tanto para las trombofilias plasmáticas, como para las genéticas o las determinaciones inmunológicas respectivamente. Bien es cierto, que una parte de los pacientes ingresaron en estado crítico o con cuadros cuya rápida evolución hacía el exitus dificultó o hizo poco pertinente su solicitud, pero pese a todo, esto no parece suficiente para justificar los bajos porcentajes de solicitud de estudio de trombofilia. Además, existía falta de uniformidad en la investigación de los distintos tipos, o lo que es lo mismo, ni siquiera esos 16 pacientes tuvieron un estudio completo.

Las determinaciones plasmáticas fueron las más solicitadas, a pesar de que, en ocasiones, la anticoagulación con heparina intravenosa durante la hospitalización no permite realizar una determinación técnicamente correcta ni con utilidad clínica posterior. Los estudios genéticos no están disponibles en nuestro centro, por lo que se hace necesaria la remisión a otro, disminuyendo probablemente así la accesibilidad de este test. Y mención aparte requieren los parámetros inmunológicos.

En congruencia con publicaciones existentes¹, aunque los estudios inmunológicos se pidieron en gran cantidad, se solicitaron, en general, de forma poco sistematizada, resultando en muchas ocasiones de escasa utilidad.

Así pues, y como consecuencia de lo mencionado hasta el momento, parece razonable pensar que es necesaria una

mayor sistematización en las solicitudes de estudio de trombofilias.

Otro aspecto interesante para analizar es la rentabilidad de las pruebas realizadas. Aparentemente el estudio inmunológico es el más rentable (92,3 % con resultados patológicos), hecho que no se constata en la práctica clínica, en parte por la escasa sistematización que comentábamos en líneas anteriores; y en parte, probablemente, porque se trata de enfermedades cuyo diagnóstico requiere de varios criterios clínicos y analíticos, y por tanto, una determinación patológica no es tan resolutive como en las determinaciones genéticas y/o plasmáticas.

Y por último, las publicaciones existentes establecen el polimorfismo para el factor V de Leiden 4, 5, 6, como la trombofilia más frecuente en la población, seguido de las mutaciones del gen de la protrombina. En nuestro estudio no se comprobaron estas frecuencias de aparición. La alteración más frecuente fue la mutación heterocigota para la MTHFR, seguido del déficit de Antitrombina III. El polimorfismo para el factor V de Leiden presentó la misma frecuencia de aparición que la mutación del gen de la protrombina. ¿Es quizá nuestra población diferente? Para contestar y confirmar todo ello serían necesarios más estudios, con mayor muestra, preferiblemente de tipo prospectivo y durante un periodo de tiempo más amplio.

AGRADECIMIENTO

No queremos acabar este artículo sin expresar nuestro más franco agradecimiento al profesor Dr. José Luis Hortells Aznar, que dirigió el trabajo de investigación que ha sido base para la elaboración posterior de este artículo; y asimismo ha despertado en nosotros el interés por la profundización en el estudio de este tipo de patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bushnell C, Goldstein LB. Screening for Hypercoagulable Syndromes Following Stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2003 Jul; 5 (4): 291-8.
2. González-Santiago R, Morín Martín M, Vivancos-Mora J. Trastornos genéticos hematólogicos en el ictus. *Neurología* 2002; 17 (Supl 5):22-30.
3. Comité ejecutivo de la European Stroke Initiative y Comité de Redacción de la EUSI. Recomendaciones para el tratamiento del Ictus de la European Stroke Iniciativa-Actualización 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-337.

4. Green D. Thrombophilia and Stroke. *Top stroke Rehabil* 2003 Fall; 10(3): 21-33.
5. Schafer AI, Levine MN, Konkle BA, Keaton C. Thrombotic Disorders: Diagnosis and Treatment. *Hematology (Am Soc Educ Program)* 2003; 520-39.
6. Sykes TCF, Fegan C, Mosquera D. Thrombophilia, polymorphisms and vascular disease. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2000; 53: 300-306.
7. Feero WG. Genetic thrombophilia. *Prim care* 2004 Sep; 31 (39): 685-709, xi.
8. Moster ML. Coagulopathies and arterial stroke. *J Neuroophthalmol* 2003 Mar; 23 (1): 63-71.
9. Vig S, Chitolie A, Sleight S, Bevan D, Dormandy J, Thopson MM et al. Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004 Aug; 28 (2): 124-31.
10. Leys D, Kwiecinski H, Bogousslavsky J, Bath P, Brainin M, Diener HC et al. Prevention. European Initiative. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 17 Suppl 2: 15-29.
11. Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB et al. Guidelines for management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003 Apr; 34 (4): 1056-83.
12. Fulgham JR, Ingall TJ, Stead LG, Cloft HJ, Wijidicks EF, Flemming KD. Management of acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc*. 2004 nov; 79 (11): 1459-69.
13. Ng PW, Huang CY, Cheung RT, Wong KS, Lam JM. Consensus on ischaemic stroke care in Hong kong. *Hong Kong Med J*. 2004 Apr; 10(2): 124-9.
14. Uggetti C. Stroke in young people: imaging. *Neurol Sci* 2003; 24: S15-S16.
15. Kahn MJ. Hypercoagulability as a Cause of Stroke in Adults. *South Med J* 2003 Apr; 96 (4): 350-3.
16. Kamphuisen PW, Rosendaal FR. Thrombophilia screening: a matter of debate. *Neth J Med* 2004 Jun; 62 (6): 180-7.
17. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 2004 Jun 8; 62 (11): 2025-30.
18. Pérez-Lazaro C, Santos S, Morales-Rull JL, Garces-Redondo M, del Corral-Beamonte E, Fabre-Pi O, Lopez-Nuñez C, Pascual Millan LF, Lopez del Val LJ, Ramon y Cajal S. Ictus como primera manifestación de una neoplasia pancreática oculta. *Rev Neurol*. 2004 Feb 16-29;38(4):332-5.
19. Lee A, Levine MN. Venous Thromboembolism and cancer: Risk and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117:21.
20. Zarranz JJ. *Neurología* (3ª ed). Madrid: Elsevier España; 2003.

TABLA 1: CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE DATOS.
AP: ANTECEDENTES PERSONALES; ANA: ANTICUERPOS ANTINUCLEARES; ENA: ANTICUERPOS EXTRAIBLES DE NUCLEO; ANTI-DNA: ANTICUERPOS ANTI-DNA

NOMBRE:		
EDAD:		
SEXO:		
AP SIGNIFICATIVOS		
Diabetes mellitus	SI	NO
Hiperlipidemia	SI	NO
Hipertensión Arterial	SI	NO
Obesidad	SI	NO
OTROS FACTORES DE RIESGO		
Fumador/a	SI	NO
Consumo de drogas	SI	NO
Anticonceptivos/terapia hormonal sustitutiva	SI	NO
Tumores	SI	NO
ESTUDIO DE TROMBOFILIA PLASMÁTICA		
Anticuerpos antifosfolípido		
Proteína C y S		
Antitrombina III		
Resistencia a la proteína C activada		
ESTUDIO INMUNOLÓGICO		
Crioglobulinas		
Proteína C reactiva		
Inmunocomplejos circulantes		
Complemento		
Factor reumatoide y factor LE		
ANA, ENA, anti-DNA		
ESTUDIO DE TROMBOFILIA GENÉTICA		
Polimorfismo del factor V Leiden		
Polimorfismo de la protrombina		
Otras. Especificar		

TABLA 2: DISTRIBUCION DE LAS TROMBOFILIAS DIAGNOSTICADAS
MTHFR: METIL-TETRAHIDROFOLATORREDUCTASA

TIPO DE TROMBOFILIA DIAGNOSTICADA	FRECUENCIA (%)
Déficit de Antitrombina III	11.5
Polimorfismo del gen de la protrombina	3.8
Déficit de proteína C y S	3.8
Resistencia a la proteína C activada	7.7
Polimorfismo del factor V leiden	3.8
Mutación del gen MTHFR	19.2
Anticuerpos antifosfolípido	3.8
Crioglobulinas	7.7
Inmunocomplejos circulantes	15.2
Factor reumatoide y LE	3.8
Alteración de la proteína C reactiva	7.7
Alteraciones del complemento	11.5

Calentamiento de la atmósfera, cambio climático y repercusiones en la salud

Warming of the atmosphere, climate change and repercussions in the health

Jesús Fleta Zaragoza, Luis Moreno Aznar, Beatriz Fleta Asín, Manuel Bueno Lozano*

Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza.

**Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.*

RESUMEN

Los autores analizan la importancia del calentamiento global de la atmósfera y de sus consecuencias, especialmente el incremento de la temperatura de los océanos, fusión de los glaciares y casquetes polares, aparición de olas de calor y gran variabilidad climática. Estos factores influyen en el ciclo de ciertos vectores y facilitan la contaminación del agua. Como consecuencia, pueden aparecer diversas enfermedades, entre las que destacan el paludismo y el dengue, entre otras producidas por parásitos, bacterias y virus, ante las cuales son, especialmente susceptibles, los niños y los ancianos. La reducción de emisiones de gases de efecto invernadero, producidas por consumo de combustibles fósiles, es la medida más eficaz para lograr un medio ambiente sostenible.

PALABRAS CLAVE

Calentamiento de la atmósfera, cambio climático, efecto invernadero, variabilidad climática, epidemia

SUMMARY

The authors analyse the importance of the atmospheric global warming and its consequences, especially the increase of the temperature of the oceans, the appearance of heat waves and high climatic variability. These factors have an influence on the cycle of some kind of vectors and facilitate the contamination of the water. This may have very grave consequences for us; it can appear several diseases, where we can emphasize malaria and dengue fever, between other diseases caused because of parasites, bacteria and viruses, given the seriousness of the situation, children and old men have an high risk and probability to have these kind of diseases. The reduction in the emission of toxic gases for the environment caused by fossil combustibles is the best solution to get a sustainable environment.

KEY WORDS

Global warming, climatic change, greenhouse effect, climatic variability, epidemic

Uno de los problemas que más preocupa a los científicos en la actualidad es el calentamiento de la atmósfera, debido a la repercusión que tiene en los procesos biológicos de nuestro planeta. El fenómeno, todavía no bien conocido ni analizado, comenzó hace muchos años, pero es en la actualidad cuando se está llegando a límites preocupantes por la velocidad que está tomando el aumento de la temperatura, especialmente por la modificación del ciclo del agua y su repercusión en la salud humana.

Hay que tener en cuenta que en el hemisferio norte, 10 de los 12 años más calurosos del siglo XX, tuvieron lugar entre los años 1988 y 2000 y probablemente el año 2003 fue el más caluroso de la historia desde que se hacen registros de temperatura, con 0,45°C por encima de la media. El Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático ha calculado un calentamiento de 1,0 a 3,5°C para el año 2100, especialmente en el hemisferio norte (1).

Nuestro país es especialmente receptivo por sus condiciones geográficas, edafológicas y climatológicas, para que surjan brotes de enfermedades infecciosas inexistentes en nuestro medio, producidas por parásitos, bacterias y virus, fundamentalmente.

IMPORTANCIA

A grandes rasgos, las consecuencias que produce el fenómeno son muy variadas, destacando, entre otras, la subida de la temperatura de los océanos, fusión de los glaciares y hielos de los polos, con ascenso consiguiente del nivel del mar e inundaciones de zonas bajas de las costas. Se estima que en el futuro las aguas cubrirán ciudades como Venecia y diversas islas del Pacífico. Recientemente un modelo teórico informático ha mostrado que el casquete polar ártico puede derretirse con el aumento de la temperatura; si el incremento llegara a 8° C el nivel del mar se elevaría 7 metros (2).

También se producen, con frecuencia, condiciones meteorológicas inciertas y temporales más intensos. Incluso algunos estudios científicos han afirmado que el propio calentamiento del planeta podría sumir a Europa y Norteamérica a una congelación, como consecuencia del enfriamiento de las corrientes marinas del Océano Atlántico, a causa del deshielo ártico.

En este momento se están elaborando modelos matemáticos que informan acerca del incremento de la aparición y distribución de problemas relacionados con la salud. Por un lado, porque se producen olas de calor de mayor frecuencia e intensidad y por ello se favorece la formación de nieblas ácidas y dispersión de alérgenos, con grave repercusión en el aparato respiratorio. Por otra parte, el aumento de la frecuencia e intensidad de las inundaciones y sequías, provocan cambios rápidos de temperatura. Estos fenómenos se han puesto en evidencia desde hace más de cien años (3).

La alternancia de crisis de sequía, con inundaciones y olas de calor, favorece la aparición, reintroducción y propagación de numerosas enfermedades infecciosas, como ha ocurrido, recientemente, en Madagascar y Mozambique, en donde aparecieron epidemias de cólera y malaria. Pero no sólo existe riesgo en zonas pobres y países en vías de desarrollo, sino que pueden aparecer enfermedades en países desarrollados, como por ejemplo, el ataque súbito del virus del Nilo Occidental en Norteamérica, que provocó la muerte de 7 personas en Nueva York, en 1999 (4). Tabla 1.

Según la OMS, el calentamiento global causó la muerte a 150.000 personas en 2000 y a más de 20.000 durante la

ola de calor que invadió Europa en 2003. En el mismo informe se expone que la variación del clima es responsable del 2,4% de los casos de diarrea en todo el mundo y del 2,0% del total de los episodios de malaria.

El problema se acentúa en la actualidad debido a la proliferación de viajes internacionales. Cualquier problema infeccioso puede propagarse rápidamente a cualquier parte del mundo, si el agente patógeno encuentra un medio apropiado. El problema nos puede afectar directamente si se tiene en cuenta que más de un millón de españoles viaja cada año a países tropicales.

Otro problema derivado del calentamiento de la atmósfera es el daño producido a los cultivos, ya que los hace más vulnerables a las infecciones y a las plagas de insectos y malas hierbas, por lo que se reduce la disponibilidad de los mismos y se incrementa el riesgo de desnutrición en las poblaciones afectadas. El desplazamiento de grandes masas de población en busca de subsistencia y alimentos predispone también a la aparición de tuberculosis y otras enfermedades relacionadas con el hacinamiento. Tabla 2.

No todas las consecuencias del aumento de la temperatura son negativas. Las altas temperaturas en regiones cálidas podrían diezmar las poblaciones de caracoles, que intervienen en la transmisión de enfermedades, como la esquistosomiasis. Los vientos más cálidos de las regiones frías reducirían algunas cardiopatías y algunas enfermedades respiratorias, como la gripe y el catarro común.

CAUSAS DEL CALENTAMIENTO ATMOSFÉRICO

Entre las causas que explican el calentamiento global de la atmósfera se cita al llamado efecto invernadero, un fenómeno natural producido por la acumulación de gases en la atmósfera. Estos gases retienen parte de la energía que se recibe del sol, manteniendo la temperatura dentro de límites adecuados para el desarrollo de la vida.

Gran parte del efecto invernadero esta producido por vapor de agua y en menor cantidad por dióxido de carbono (CO₂), clorofluorocarburos (CFC), metano (CH₄), óxido de nitrógeno (NO₂), dióxido de azufre (SO₂) y ozono (O₃). Este conjunto de elementos hace que la

energía que llega a la tierra sea devuelta más lentamente, manteniendo una temperatura adecuada; la temperatura media en la superficie terrestre es de 14°C, aunque con fuertes diferencias según regiones y estaciones del año. No obstante, la actividad económica desarrollada durante el siglo XX, está produciendo una capa de gases más densa, que atrapa las radiaciones de onda larga, intensificando el efecto invernadero (5).

Se han señalado varias incidencias importantes en el incremento de gases en la atmósfera: la eliminación por el fuego de grandes masas forestales, el empleo de combustibles fósiles en automóviles y fábricas, entre los que están el petróleo y derivados, el carbón (hollín) y gas natural, sin olvidar el producido, aunque en menor cantidad, por las explotaciones ganaderas y empleo de aerosoles. Tabla 3.

EFFECTO DEL CALOR EN LOS VECTORES

Los mosquitos transmiten al hombre y a los animales diversas enfermedades al inocular el agente patógeno, que previamente han ingerido al chupar sangre de un animal o persona infectada.

Estos insectos, en cuyo interior se reproducen los patógenos, son muy sensibles a las condiciones meteorológicas. De hecho, las bajas temperaturas son firmes aliados de los humanos ya que destruyen gran cantidad de mosquitos y otros son recluidos en zonas en donde se mantiene una temperatura templada. Las heladas invernales destruyen huevos, larvas y adultos, disminuyendo significativamente la cantidad de vectores.

El mosquito Anopheles que transmite el Plasmodium sólo causa brotes prolongados de malaria si la temperatura excede de 15° C. Algo parecido sucede con el mosquito Aedes aegypti, responsable de la fiebre amarilla y del dengue, que transmite el virus casi exclusivamente en ambientes cuya temperatura excede de 10° C. También las altas temperaturas pueden destruir los mosquitos, pero se multiplican mejor y son más agresivos cuanto más caliente es el aire.

Por otra parte, se ha comprobado que las temperaturas elevadas facilitan la reproducción y se adelanta la maduración de los patógenos hospedados en el interior del mosquito. Así, a 20° C el P.

falcipharum tarda 26 días en desarrollarse plenamente, pero a 25° C, sólo tarda 13 días. Por ello, si el calentamiento afecta a zonas extensas, los mosquitos podrían colonizar zonas anteriormente exentas de la enfermedad.

Además de la temperatura existen otros factores que favorecen el aumento de enfermedades propagadas por mosquitos, como son la intensificación de las inundaciones y las sequías, causadas por el calentamiento global. Los torrentes se pueden convertir en charcas estancadas y éstas pueden convertirse, a su vez, en incubadoras de huevos de mosquitos (6).

ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR MOSQUITOS

Posiblemente la malaria y el dengue son las enfermedades más importantes que pueden progresar por el ascenso general de la temperatura. A lo largo del siglo XIX, los colonos europeos que se instalaban en África se establecían en zonas montañosas, más frescas, para evitar el peligroso aire de los pantanos ("mal aria"). En la actualidad se ha comprobado que la altura de las temperaturas permanentes por debajo de cero grados ha ascendido casi 150 metros en los trópicos, desde 1970. Además se están encontrando insectos e infecciones propagadas por ellos a grandes alturas en América del Sur y Central, Asia y África Central y Oriental (7).

La malaria causa unas 3000 muertes diarias, casi todas ellas en niños. Es la enfermedad parasitaria más grave y prevalente que afecta al ser humano. Sus manifestaciones se caracterizan por la aparición de fiebre, escalofríos, dolores y anemia, entre otros muchos signos y síntomas. En la actualidad esta enfermedad se distribuye por un área que alberga al 45% de la población mundial, pero a finales del siglo XXI se estima que afectará a un área que albergará el 60% de la población, es decir, la zona de transmisión potencial habrá aumentado un 15%.

Hemos de recordar que para la malaria no existe, en este momento, una vacuna eficaz y que los parásitos responsables están adquiriendo resistencia contra los medicamentos habituales.

En 1980 la malaria estaba confinada en EE.UU. a California, sin embargo, en 1990, tras un decenio más cálido de lo habitual, han aparecido brotes locales

de malaria coincidiendo con olas de calor en Texas, Florida y Nueva York. También se han observado brotes en Toronto, Rusia y Suráfrica. Estos episodios comenzaron, muy probablemente, con un mosquito errante o perdido que portaba el parásito.

El dengue es otra grave infección vírica que afecta a 50-100 millones de personas en las zonas tropicales y subtropicales, especialmente en zonas urbanas y periurbanas. La clínica más llamativa de esta enfermedad son las hemorragias internas, de muy mal pronóstico. En los últimos 10 años su zona de propagación se ha ampliado en América del Norte y del Sur, así como en Argentina y Australia. Para esta enfermedad no existe vacuna ni tratamiento eficaz (8).

Desde 1980 los mosquitos de la especie *Aedes aegypti*, vectores del dengue y de la fiebre amarilla, encontrados habitualmente en cotas bajas, debido a la temperatura, vienen apareciendo por encima de los 1600 metros en la India y por encima de los 2000 metros en los Andes colombianos. Este mosquito ha colonizado ya algunos países europeos, como Albania e Italia.

IMPORTANCIA DE LA VARIABILIDAD CLIMATICA

En ocasiones, el calentamiento de la atmósfera es menos importante que la variabilidad climática en la aparición de determinadas enfermedades. Cuando existen inviernos cálidos seguidos de veranos tórridos y secos, se favorece la transmisión de la encefalitis de San Luis y otras patologías que describen ciclos donde intervienen aves, mosquitos urbanos y personas, en este orden. Tabla 4.

Esto es lo que ocurrió en la súbita aparición del virus del Nilo Occidental en Nueva York en 1999. En este caso se ignora como se introdujo el virus en EE.UU., pero se sabe cuales son los efectos de la climatología sobre los mosquitos de la especie *Culex pipiens*, responsables de la propagación de la enfermedad. Estos mosquitos ponen sus huevos en sótanos húmedos, cloacas y charcos de agua sucia (9). Tabla 5.

La secuencia fue la siguiente: el suave invierno de 1998-1999 permitió a muchos mosquitos sobrevivir hasta una primavera precoz, cuya sequía y la del verano subsiguiente concentró los nutrientes orgánicos en sus zonas de

reproducción y, a la vez, eliminó a los depredadores naturales de los mosquitos, a saber, libélulas y mariquitas, encargadas de mantener a raya la población de esos vectores. La sequía indujo también la agrupación de las aves, ya que compartían menos charcos y menores, a los que acudían, así mismo, los mosquitos.

Una vez ingerido el virus por los mosquitos, la ola de calor que acompañó a la sequía aceleró su maduración en el interior de los insectos. Cuando los mosquitos infectados buscaban alimentación sanguínea, difundían el virus entre los pájaros. Posteriormente se infectaron las personas. Las lluvias torrenciales de finales de agosto crearon nuevos charcos para la cría de *C. pipiens* y otros mosquitos, desencadenando una nueva oleada de portadores potenciales de virus.

El virus del Nilo es el agente productor de una de las infecciones que suponen un riesgo potencial para España. De hecho, se han encontrado anticuerpos contra este virus en el Delta del Ebro, Valencia, Galicia y Andalucía. Se cree que este microorganismo circula por el Mediterráneo y aparece esporádicamente, cada varios años.

La variabilidad climática aparecida en los años noventa contribuyó a la aparición del síndrome pulmonar hantavírico, infección de los pulmones altamente letal, transmitida por roedores. Salta de éstos al hombre cuando inhala partículas víricas contenidas en las secreciones y excreciones de los múridos. La secuencia de extremos meteorológicos que preparó el escenario para el primer brote, identificado en el sudoeste norteamericano en 1993, fueron unas sequías persistentes interrumpidas por intensas lluvias. Tabla 6.

Un primer episodio de sequía regional mermó la población de depredadores de ratones: rapaces (lechuzas, águilas, halcones, gavilanes y cernícalos), coyotes y serpientes. Tras la sequía cayeron lluvias torrenciales a principios de 1993 que trajeron abundante comida de saltamontes y piñones para los roedores. La explosión de población resultante permitió a un virus, hasta entonces inactivo o aislado en un pequeño grupo, introducirse en muchos roedores. Cuando la sequía regresó en verano, éstos se acercaron a las casas en busca de alimento y transmitieron la enfermedad a

las personas. En otoño de 1993 el número de roedores había descendido y el brote se redujo.

Los episodios estadounidenses de síndrome pulmonar hantavírico, detectados posteriormente, tuvieron un alcance limitado, debido a los sistemas de alarma establecidos, pero la enfermedad ha aparecido en Iberoamérica, donde se han descubierto indicios preocupantes de posible transmisión intra-específica de persona a persona.

LA IMPORTANCIA DEL AGUA

La mayor parte de las circunstancias descritas anteriormente, además del calentamiento global, pueden influir en la aparición de enfermedades transmitidas por el agua, entre las que destaca el cólera, como causa grave de diarrea. No sólo son importantes las inundaciones en los brotes de cólera, sino también las sequías, ya que estas agotan los manantiales y concentran contaminantes que, en condiciones normales, estarían diluidos. Además, la falta de agua potable durante una sequía impide la higiene y la rehidratación de los enfermos con diarrea o fiebre. También se espera que el aumento de la temperatura provoque propagación de casos producidos por *Campylobacter*, así como enfermedades producidas por bacterias (*Salmonella*, *Shigella*, etc.), virus (rotavirus, enterovirus), protozoos (*Giardia lamblia*, *Toxoplasma*) y hongos (sobre todo *Aspergillus*) (10).

Las inundaciones actúan barriendo las alcantarillas y mezclando los patógenos con depósitos de agua potable. Este fue el mecanismo de producción de diarrea por *Cryptosporidium parvum* en gran parte de la población de Milwaukee, en EE.UU.

Las aguas contaminadas arrastran abonos químicos y favorecen el desarrollo de algas dañinas, de efectos tóxicos para los humanos; otras contaminan peces y mariscos, cuyas toxinas pasan al hombre con la ingesta.

Las lluvias torrenciales producidas en el cuerno de África en 1997-1998, desencadenaron epidemias de cólera y dos infecciones transmitidas por mosquitos: la malaria y la fiebre del valle del Rift, enfermedad parecida a la gripe que puede ser letal para el ganado y para los humanos (8). Tabla 7.

En América Central, el huracán Mitch, en 1998, produjo torrentes de agua que

mataron a unas 11.000 personas, y en Honduras se produjeron miles de casos de cólera, malaria y dengue. Poco después, en Mozambique y Madagascar, un ciclón produjo graves inundaciones, cuyo desastre desencadenó miles de casos de malaria y cólera.

LOS NIÑOS, POBLACION MAS VULNERABLE

Tanto el aumento de la temperatura global como la variabilidad climática repercuten en la salud humana, especialmente en la infancia, como señalan acertadamente algunos autores (11).

Las causas de esta mayor susceptibilidad en los niños se debe a que éstos respiran más aire, comen más y beben más agua, por kilo de peso, que los adultos; además, los órganos y sistemas del cuerpo del niño son más inmaduros, por lo que existe dificultad para la metabolización, detoxificación y excreción de elementos químicos tóxicos y, por último, los niños se exponen más al riesgo de contagio de tipo fecal-oral, manoboca y a una higiene deficiente.

Todo ello se une a otros factores que determinan la vulnerabilidad de las poblaciones, como son la pobreza, la desnutrición, la situación geográfica de zonas de riesgo, el analfabetismo y la escasa sensibilidad que muestran algunos regímenes políticos (11, 12).

REPERCUSIONES DIRECTAS SOBRE LA SALUD

Los ácidos contenidos en la composición de los elementos atmosféricos, sean de lluvia, granizo, niebla o cenizas de diversa índole, producen precipitaciones de contenido ácido con un pH menor de 7, debido, fundamentalmente, al dióxido de carbono, dióxido de azufre, productos nitrogenados y sus derivados. Al beber agua, respirar y comer productos tóxicos y contaminados se producen irritaciones y lesiones en mucosas del aparato respiratorio, como conjuntivitis, rinitis, faringitis, laringitis, traqueítis, bronquitis de carácter agudo y crónico, así como crisis asmática. Tampoco se pueden descartar procesos cancerígenos producidos por estos agentes tóxicos. Las precipitaciones ácidas afectan también al ecosistema vegetal y acuático, corroyendo las estructuras metálicas e incluso la piedra y el mármol.

Las oleadas de calor provocan estrés térmico y, como consecuencia, un

incremento de la mortalidad debida a la excesiva demanda del sistema cardiovascular, necesaria para la refrigeración fisiológica, especialmente en niños, ancianos y enfermos crónicos. Además, puede originar lipotimias, calambres musculares y alteraciones cutáneas (13,14).

También se han descrito efectos secundarios de tipo psicológico como jaquecas, náuseas, irritabilidad, trastornos del sueño, estrés y depresiones, signos y síntomas muy difíciles de evaluar, pero que pueden afectar al comportamiento humano e incluso al animal.

RECOMENDACIONES

Las medidas a tomar deben ser variadas. En primer lugar deberían mejorarse los sistemas de vigilancia con el fin de detectar de inmediato la aparición o resurgimiento de enfermedades infecciosas o sus vectores. Una vez detectados se deben aplicar las vacunas y los tratamientos adecuados.

Para ello sería importante predecir el momento en que las condiciones meteorológicas predisponen a la aparición de enfermedades. En este caso, los modelos climáticos de predicción y las imágenes obtenidas por satélite pueden revelar el comienzo de inundaciones o catástrofes naturales. Una vez detectadas permitiría iniciar la puesta en marcha de medidas preventivas para minimizar los riesgos, como pueden ser establecer refugios adecuados, filtración de aguas de consumo y preparación de personal sanitario, hospitales y medicinas.

En el caso de las epidemias de la fiebre del valle del Rift o del cólera, la predicción hubiera sido posible realizarla, mediante vigilancia por satélite, con varios meses de antelación (15).

También hay que tener en cuenta el saneamiento del entorno, como por ejemplo la eliminación de aguas encharcadas y el empleo de insecticidas en los alcantarillados, así como la recuperación de bosques para que absorban el dióxido de carbono y la recuperación de humedales, con el fin de recoger las aguas de las inundaciones. En regiones sin posibilidades económicas ni medios sanitarios adecuados debería ser la comunidad internacional la que suminis-

trara las medidas y el tratamiento con carácter prioritario (16).

Otra medida fundamental sería evitar, en lo posible, el calentamiento global del planeta. Para ello habría que limitar la emisión de gases con efecto invernadero, como son el dióxido de carbono y otros absorbentes de calor, emitidos por la combustión de carburantes fósiles. También sería efectiva la puesta en servicio de fuentes de energía renovable y más limpia, tanto en países industrializados como los que están en vías de desarrollo. En este sentido, en 1997, se estableció un protocolo, en Kioto, mediante un acuerdo internacional, para limitar la emisión de gases contaminantes, especialmente en Europa, EE.UU. y Japón. Aunque algunos países se han negado a ratificar el protocolo, parece que finalmente existirá unanimidad para disminuir la producción de gases nocivos de efecto invernadero (17).

Según el Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático, establecido por la Naciones Unidas en 1988, la suspensión del incremento actual de concentración de gases de invernadero en la atmósfera, necesitaría un recorte drástico de las emisiones, cifrado en el 60-70% (1).

CONCLUSIONES

Debemos sospechar la patología anteriormente descrita, especialmente cuando se presenta coincidiendo con épocas de calor, sobre todo en niños pequeños y ancianos, así como en personas de cualquier edad con factores de riesgo. Es importante incidir ante organismos e instituciones nacionales e internacionales para intentar evitar o disminuir el empleo de sustancias tóxicas en el mundo.

La reducción de las emisiones de gases con efecto invernadero pueden ayudar de manera significativa a conseguir un medio ambiente sostenible, adecuado para las generaciones venideras. Si no se toman las medidas oportunas cuanto antes, existe el riesgo de que el mundo se vuelva, de repente, mucho más cálido o mucho más frío, con unas consecuencias impredecibles para la salud.

BIBLIOGRAFIA

1. Intergovernmental Panel of Climate Change. <http://www.ipcc.ch>.
2. Schiermeier Q. Greenland's climate: A rising tide. *Nature* 2004;428: 114-115.
3. Banea M, Tylleskar T, Rosling H. Konzo and Ebola in Bandanu region of Zaire. *Lancet* 1997;349:621.
4. Epstein PR. Salud y calentamiento global de atmósfera y océanos. *Investigación y Ciencia* 2000;289:16-24.
5. Schlatter C. Environmental pollution and human health. *Sci Total Environ* 1994;143:93-101.
6. Mc Michael AJ, Haines A, Slooff R, Kovats S. Climate change and human health. Organización Mundial de la Salud. Organización Meteorológica Mundial. Programa Medioambiental de las Naciones Unidas, 1996.
7. Epstein PR, Díaz HF, Elias S et al. Biological and physical signs of climate change: focus on mosquito-borne diseases. *Bull Amer Meteorol Soc* 1998;79:409-417.
8. Fleta J. Enfermedades importadas en Pediatría. Zaragoza: Prentice-Hall, 2001.
9. Lindgren E. Climate and tick-borne encephalitis in Sweden. *Cons Ecol* 1998;2:5-7.
10. Colwell R. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science* 1996;274:2025-2031.

TABLA 1. CONSECUENCIAS DEL CALENTAMIENTO GLOBAL DEL PLANETA

Deterioro de la calidad del agua
Desastres naturales, como inundaciones y deslizamientos de tierras
Incremento de enfermedades infecciosas
Alteraciones de la productividad de zonas agrícolas
Aparición de enfermedades transmitidas por mosquitos en zonas altas
Aumento de la frecuencia de enfermedades portadas por roedores
Desplazamiento de poblaciones
Daños directos en la salud por las olas de calor

TABLA 2. ENFERMEDADES QUE PUEDEN INCREMENTARSE DEBIDO AL AUMENTO DE LA TEMPERATURA GLOBAL

Producidas por bacterias	Tuberculosis
	Cólera
	Rickettsiosis
	Leptospirosis
	Campilobacteriosis
	Salmonelosis
	Shigelosis
Producidas por virus	Enfermedad de Lyme
	Dengue
	Encefalitis transmitidas por garrapatas
	Encefalitis de San Luis
	Síndrome pulmonar por Hantavirus
	Fiebre del valle del Rift
	Infección por virus del Nilo Occidental
Producidas por parásitos	Otras fiebres hemorrágicas
	Infección por rotavirus
	Infección por enterovirus
	Malaria
	Leishmaniasis
	Giardiasis
	Toxoplasmosis
Producidas por hongos	Criptosporidiosis
	Esquistosomiasis
	Otras helmintiasis intestinales
Aspergilosis	

TABLA 3. GASES RESPONSABLES DEL EFECTO INVERNADERO

Gas	Porcentaje	Origen
Dióxido de carbono (CO2)	55	Quema de carbón y petróleo en térmicas, motores de coches e industrias. Incendios forestales
Clorofluorocarburos (CFC)	24	Frigoríficos, aire acondicionado, aerosoles, aislantes, espumas
Metano (CH4)	14	Estiércol, basuras, aguas residuales, campos petrolíferos
Oxido de nitrógeno (NO2)	6	Quema de combustibles fósiles en térmicas e industrias
Dióxido de azufre (SO2)	1	Quema de combustibles fósiles. Es el principal responsable de la lluvia ácida

11. Ortega JA, Ferris J, López JA et al. El pediatra ante el desarrollo sostenible y el cambio climático global. Rev Esp Pediatr 2001;57:287-289.

12. Watson RT, Zinyowera MC, Moss RH. The regional impacts of climate change: an assessment of vulnerability. Cambridge University Press, 1997.

13. McMichael AJ. Health consequences of global climate change. J R Soc Med 2001;94:111-114.

14. McMichael AJ, Haines A. Global climate change: the potential affects on health. Br Med J 1997;315:805-809.

15. Pascual M, Rodó X, Ellner SP, Colwell R, Bouma M. Cholera Dynamics and El Niño-Southern Oscillation. Science 2000;289:1766-1769.

16. Haines A, McMichael AJ, Epstein PR. Global climate change and health. Can Med Assoc J 2000;163:729-734.

17. Martens WJM, Slooff R, Jackson EK. Climate change, human health, and sustainable development. Bull World Health Organisation 1997;75:583-588.

TABLA 6. CARACTERISTICAS DEL SINDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

Etiología:	Hantavirus
Huésped habitual:	Roedores, subfamilia Sigmodontinae
Prodromos:	3-4 días (fiebre, mialgias, vómitos, diarrea)
Clínica:	Hipotensión
	Vértigos
	Taquicardia
	Taquipnea
	Edema pulmonar
Mortalidad:	Insuficiencia respiratoria
	Hasta el 40%
Tratamiento:	Sintomático
	Combatir el roedor
Prevención:	Aislar al paciente
	Esterilización del material

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LA FIEBRE DEL VALLE DEL RIFT

Etiología:	Virus de la fiebre del valle del Rift
	Especie: Arbovirus
	Familia: Togaviridae
	Género: Bunyavirus
Vector:	Mosquitos
	Aedes, varias especies
Periodo de incubación:	3-6 días
Clínica:	Fiebre
	Mialgias
	Afectación hepática
	Afectación ocular
	vasculitis retiniana
	edema
	hemorragias
	infarto de fondo de ojo
Mortalidad:	Encefalitis
Tratamiento:	30-50%
Prevención:	Sintomático
	Vacuna (sólo para personal de laboratorio y veterinarios)

TABLA 4. CARACTERISTICAS DE LA ENCEFALITIS DE SAN LUIS

Etiología:	Virus de la Encefalitis de San Luis
	Especie: Arbovirus
	Familia: Togaviridae
Vector:	Género: Flavivirus
	Mosquitos
	Culex tarsalis
	Culex pipiens
Huesped habitual:	Culens quinquefasciatus
Período de incubación:	Aves
Clínica:	4-21 días
	Fiebre
	Aletargamiento
	Cefalea
	Síndrome meníngeo
	Parálisis de pares craneales
Mortalidad:	Hemiparesia
	Convulsiones
Tratamiento:	7-20%
Prevención:	Sintomático
	Combatir el vector
	Protección contra el artrópodo

TABLA 5. CARACTERISTICAS DE LA INFECCION POR VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL

Etiología:	Virus del Nilo Occidental
	Especie: Arbovirus
	Familia: Togaviridae
Vector:	Género: Flavivirus
	Mosquitos
	Culex pipiens
	Culex univittatus
Huésped habitual:	Culex modestus
Periodo de incubación:	Aves
Clínica:	3-6 días
	Fiebre
	Mialgias
	Adenopatías
	Exantema maculopapuloso
	Cefalea
	Dolor ocular
	Náuseas y vómitos
Artralgias	
Tratamiento:	Encefalitis grave
Prevención:	Sintomático
	Combatir el vector
	Protección contra el artrópodo

Melatonina en Psiquiatría: Una actualización

Melatonin in Psychiatry: An update

Marta López Vicente¹, Santiago Ortega Gutiérrez¹, Lorena Fuentes-Broto¹, Enrique Martínez-Ballarín¹, Francisco Javier Miana-Mena¹, Darío Acuña-Castroviejo² y Joaquín J. García¹.

(1) Departamento de Farmacología y Fisiología, Universidad de Zaragoza

(2) Departamento de Fisiología, Universidad de Granada.

RESUMEN

La melatonina es una molécula sintetizada en muchos órganos y tejidos del organismo incluida la glándula pineal. La regulación de la síntesis de melatonina por la pineal se conoce bien, y depende principalmente del fotoperíodo. Durante el día, la síntesis de melatonina está inhibida, mientras que la oscuridad activa el enzima limitante de su síntesis, aumentando su producción y secreción a la sangre y el líquido cefalorraquídeo. En consecuencia, el fotoperíodo induce un ritmo circadiano de melatonina plasmática con una acrofase alrededor de las 02:00 h en humanos. Este ritmo de melatonina sincroniza una serie de ritmos endocrinos y no endocrinos tales como la reproducción estacional en animales y el ciclo sueño-vigilia. Recientemente se ha demostrado que la melatonina ejerce otras funciones incluyendo la modulación del sistema inmune. En los últimos años han aparecido una gran cantidad de publicaciones demostrando tanto *in vitro* como *in vivo*, el efecto antioxidante y depurador de radicales libres de la melatonina. Probablemente, estas funciones antioxidantes de la melatonina reflejan una función protectora frente al estrés oxidativo en aquellos órganos y tejidos que la producen. El ritmo circadiano de secreción de melatonina en plasma puede alterarse en varias enfermedades psiquiátricas y su uso terapéutico se ha planteado en patologías que cursan con alteraciones del sueño, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. El objetivo de este trabajo es revisar el papel de la melatonina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y en otras patologías psiquiátricas.

PALABRAS CLAVE:

Melatonina, Ritmo Circadiano, Glándula Pineal, Trastornos Psiquiátricos, Depresión.

SUMMARY

Melatonin is a molecule synthesized in many organs and tissues, including the pineal gland. The regulation of the melatonin synthesis by the pineal is well known, and it mainly depends on the photoperiod. During daytime, melatonin synthesis is inhibited, whereas the darkness activates the limiting enzyme of the melatonin synthesis, increasing its production and release to blood and cerebrospinal fluid. Consequently, the photoperiod induces a circadian rhythm in melatonin levels with an acrophase at 02:00 h in humans. The circadian rhythm of melatonin synchronizes a number of endocrine and non-endocrine rhythms including the seasonal periods of reproduction in animals and the sleep-wake cycle. It was recently showed that melatonin exerts other functions including the modulation of the immune system. For the last years many publications have shown the antioxidant and free radical scavenger properties of the indoleamine, either *in vitro* or *in vivo*. Probably, the antioxidant functions of melatonin reflect a protective role against oxidative damage into the organs and tissues that produce this molecule. The circadian rhythm of plasma melatonin may be altered in several psychiatric disorders. Therapeutical use of melatonin has been implicated in sleep disorders, neurodegenerative diseases and cancer. The aim of this review is to uptake melatonin's role in the treatment of mayor depressive disorder and other psychiatric disorders.

KEY WORDS:

Melatonin, Circadian Rhythms, Pineal gland, Psychiatric disorders, Depression.

FISIOLOGIA DE LA MELATONINA

Desde su descubrimiento por Herófilo de Alejandría, la glándula pineal ha despertado mucho interés en Medicina. Se considera que el conocimiento de su fisiología se inició en 1958, cuando se aisló la N-acetil-5-metoxi-triptamina o melatonina de la glándula pineal bovina (1). Sin embargo, Descartes ya sugirió en su momento que la glándula pineal de alguna forma estaba regulada por la luz, por medio de la cual ejercía ciertas funciones motoras de los miembros superiores.

En los mamíferos, la melatonina se sintetiza tanto en la glándula pineal como en otros órganos y tejidos como la retina, gónadas, hígado y médula ósea (2-5). La síntesis y secreción de melatonina por la pineal está controlada por el núcleo supraquiasmático y sincronizada por los ciclos luz-oscuridad registrados en la retina (6). En ausencia de luz, las células de la retina generan potenciales de acción que son conducidos por fibras nerviosas retino-hipotálamo-medulares-pineales, realizando las sinapsis en núcleo supraquiasmático, médula espinal y ganglio cervical superior (figura 1). Los terminales axónicos de la última neurona de esta larga vía, liberan norepinefrina (NE) que interactúa con receptores adrenérgicos α_1 y β_1 de la membrana del pinealocito, provocando un aumento de AMPc intracelular que estimula la síntesis y actividad de la N-acetiltransferasa (NAT), enzima que favorece la transformación de serotonina en N-acetil-5-hidroxi-triptamina o N-acetil-serotonina, molécula precursora de la melatonina (7). De esa manera, la secreción máxima de melatonina a la sangre desde la glándula pineal se produce en humanos durante la noche,

Correspondencia: José Joaquín García García
Departamento de Farmacología y Fisiología Universidad de Zaragoza. C/ Domingo Miral s/n,
50009 Zaragoza - Tlfno: 976-761681 - Fax: 976-761700 - E-mail: jjgarcia@unizar.es

entre las 2 y 4 horas (6, 8, 9). Por el contrario, la síntesis de melatonina en el resto de la economía es independiente del fotoperíodo, no sale a la circulación, y alcanza niveles de 2-3 órdenes de magnitud sobre las concentraciones plasmáticas.

La síntesis de melatonina disminuye con la edad del individuo. Así, en la infancia se alcanzan los mayores niveles nocturnos, que disminuye progresivamente a partir de los 40 años. En los ancianos, casi no se aprecian diferencias en las concentraciones plasmáticas de melatonina diurnas y nocturnas (6, 10) (figura 2). Además del ritmo circadiano, se han descrito importantes variaciones interindividuales (6, 8, 10). Otros factores que también modifican la síntesis de melatonina son el alcohol (11), los fármacos b-bloqueantes, los estrógenos (12, 13), el estrés y las catecolaminas (14) así como la exposición a radiaciones electromagnéticas (15).

La melatonina sintetizada en el pinealocito alcanza por difusión simple el torrente sanguíneo, donde circula unida en un 70% a la albúmina y el resto de forma libre (16), con una vida media plasmática de 15 a 40 minutos. Un 30% de la melatonina libre plasmática es excretada por la saliva, ejerciendo efectos protectores sobre la mucosa oral (17). La mayor parte del resto de la melatonina plasmática se cataboliza en el hígado a 6-hidroxisulfatomelatonina (18) y una pequeña parte es conjugada con el ácido glucurónico (19). En el sistema nervioso, aproximadamente el 12% de melatonina es metabolizada a N-acetil-5-metoxikinureamina (20). Todos estos catabolitos se eliminan principalmente por la orina, con excreción más elevada durante la noche (21, 22).

Debido a su carácter anfipático, la melatonina alcanza la totalidad de órganos y compartimentos del organismo, atravesando fácilmente las barreras placentaria y hematoencefálica y aislándose de secreciones exocrinas como la leche materna (23, 24).

En la actualidad se conocen cuatro mecanismos de acción de la melatonina. Los dos primeros implican la transducción de una señal mediante receptores celulares. El primer mecanismo de acción descrito fue la unión a receptores de membrana. Según sus propiedades farmacológicas se clasificaron en dos tipos, uno de alta afinidad y otro de baja,

denominados respectivamente ML1 y ML2 (25). Por la estructura molecular se diferencian tres clases de receptores de membrana, Mel1a, Mel1b y Mel1c, todos de alta afinidad y con semejantes características farmacológicas (26). Estos receptores tienen siete dominios transmembrana y están acoplados a diferentes efectores a través de proteínas de unión a nucleótidos de guanina. Es llamativo que a pesar de que estos receptores están perfectamente definidos, son muy pocos los efectos de la melatonina que pueden explicarse a través de su unión con receptores de membrana. La facilidad de la melatonina para atravesar membranas biológicas y su elevada concentración en el interior del núcleo celular hizo postular la existencia de receptores a este nivel, que fueron descritos mediante técnicas de unión de ligando en 1993 (27) y posteriormente caracterizados y purificados (28, 29). Entre los mecanismos de acción independientes de la unión a receptores, destaca la interacción con proteínas citosólicas como la proteína quinasa C, la calmodulina y la calreticulina (29-32). En 1993 se describió la actividad antioxidante de la melatonina frente al radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) en un sistema en el que éste se genera por fotólisis de peróxido de hidrógeno al exponerse a la luz ultravioleta (33). El $\cdot\text{OH}$ es el radical libre más reactivo, y por tanto más tóxico, de todos los conocidos hasta la actualidad. Además del $\cdot\text{OH}$, se ha descrito que la melatonina elimina radicales peróxido ($\text{ROO}\cdot$) (34), oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) (35), óxido nítrico y peroxinitritos ($\text{NOO}\cdot$) (36) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) (37). La acción antioxidante depuradora de la melatonina se potencia con su capacidad para estimular a los enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y superóxido dismutasa (38-40) y por la inhibición de otros enzimas que promueven la formación de radicales libres como la óxido nítrico sintasa (32, 41).

Además de su potente actividad antioxidante, la melatonina regula varios procesos de la reproducción (6) y tiene una función neuroinmunomoduladora (42). La variación circadiana de sus concentraciones plasmáticas le confiere la función de sincronizar los ritmos circadianos asociados a los ciclos diarios de luz-oscuridad. La administración de melatonina permite suplir la ausencia o corregir modificaciones del pico noctur-

no fisiológico, siendo eficaz en el tratamiento de alteraciones del sueño por adelantos o retrasos, insomnio en ciegos con ciclos de vigilia-sueño que no se ajustan al ciclo luz-oscuridad, el desajuste entre el ritmo interno y el tiempo real consecutivo a vuelos transoceánicos (jet-lag) y alteraciones derivadas del cambio en la pauta vigilia-sueño en trabajadores con turnos laborales nocturnos o rotatorios (43).

MELATONINA EN PSIQUIATRIA

El estudio de la función de la glándula pineal y de los ritmos circadianos en diversas patologías psiquiátricas ha sido frecuente en las dos últimas décadas (44). Tras comprobarse una modificación de las concentraciones séricas de melatonina en personas con trastornos afectivos estacionales (45), son numerosas las alteraciones psiquiátricas en cuya etiopatogenia se ha implicado la disfunción de la glándula pineal (46). Así, se describieron aumentos de los niveles séricos de melatonina en pacientes con trastornos alimenticios, como la bulimia y la anorexia (47-50). Por el contrario, en pacientes que sufren ataques de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos y en esquizofrénicos se observaron descensos (51-54), habiéndose propuesto la utilidad de las concentraciones séricas de melatonina como un marcador del subtipo negativo, tipo II de Crow, de los pacientes esquizofrénicos (55).

Entre las patologías psiquiátricas, la depresión mayor tiene especial relevancia por el amplio grupo de población al que afecta. Es muy frecuente que estos pacientes presenten alteraciones del apetito, del estado de ánimo y del sueño, por eso hay un creciente interés en aquellos trabajos científicos que estudian la relación entre depresión y disfunción de la glándula pineal. En este sentido, varias publicaciones describen una disminución de las concentraciones plasmáticas de melatonina en los pacientes depresivos (56), y lo que seguramente es todavía más importante, la aparición de picos o aumentos bruscos de corta duración en la melatonina plasmática durante el día y el desfase temporal, tanto adelantado como retrasado, en la aparición del pico nocturno de melatonina (57-62). Sin embargo, estas alteraciones no se han observado siempre (63-68), pudiendo deberse las discrepancias a la metodología utilizada

ya que en estos últimos trabajos la melatonina se analizó en orina total de 24 horas o se cuantificaron catabolitos de la melatonina como la 6-sulfometoximelatonina, lo que implica una valoración indirecta del metabolismo de la melatonina.

Las causas por las que las concentraciones plasmáticas de melatonina están alteradas en los pacientes con depresión mayor son desconocidas. Beck-Friis et al. (69) propusieron que la alteración de la secreción nocturna de la melatonina en pacientes deprimidos se asociaba a un trastorno emocional en la infancia o en la adolescencia, sin embargo, la mayoría de los investigadores apuntaron otros mecanismos como las alteraciones de la serotonina (70) y las que afectan a los receptores noradrenérgicos (71). Considerando que la serotonina es una indolamina precursora de la melatonina, parece lógico que un déficit de la primera se traduzca en una disminución de la formación de la segunda. Esta hipótesis también sería válida para otras patologías en las que hay descensos en la serotonina, como el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos de la conducta alimentaria, el trastorno de angustia y el alcoholismo (72), en los que también se encontraron modificaciones en las concentraciones plasmáticas de melatonina.

Respecto a la norepinefrina, la disminución de su liberación en los terminales noradrenérgicos conlleva una menor estimulación de los receptores α_1 y β_1 del pinealocito, y en consecuencia una menor producción de melatonina. Aunque en los pacientes con una depresión mayor que les lleva al suicidio se describió una disminución en la unión de 125-pindolol al receptor β adrenérgico en la corteza frontal (73), no hay evidencias concluyentes de que esto suceda en los receptores β -adrenérgicos de los pinealocitos (74). Finalmente, se ha observado una disfunción de los receptores α_2 presinápticos, que sufren un fenómeno de "up-regulation" o incluso una hipersensibilidad, desencadenando un efecto liberador de norepinefrina (75).

Otra hipótesis es la que relaciona depresión con alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario y melatonina. Varias aminas biógenas modulan la síntesis y liberación de las hormonas hipofisarias. Respecto a la melatonina, se ha descrito que concentraciones elevadas

de CRH en los pacientes deprimidos pueden ser responsables de la disminución de la síntesis de melatonina en la glándula pineal (76).

USO TERAPÉUTICO DE LA MELATONINA EN PSIQUIATRÍA

Son numerosas las publicaciones que durante la última década han propuesto el uso de la melatonina, sola o en combinación con otras modalidades terapéuticas, para lograr una mayor eficacia en el tratamiento de numerosas enfermedades. Se ha defendido su uso en el insomnio y en los trastornos del ritmo sueño-vigilia derivados de los cambios horarios bruscos o "jet-lag" (77-83); en enfermedades neurodegenerativas como la demencia y la enfermedad de Parkinson (84, 85); en la epilepsia y otras patologías que cursan con cuadros convulsivos (86, 87); en algunos tumores (88-92); y procesos infecciosos (93). De forma general la melatonina se recomienda en todas aquellas patologías en las que los radicales libres están implicados en su etiopatogenia (94).

A pesar de la falta de ensayos clínicos controlados sobre el uso farmacológico de melatonina en la depresión, hay evidencias que sugieren que esta indolamina puede ser eficaz en el tratamiento de estos enfermos (95, 96) hecho que se ve reforzado por el descenso en las concentraciones de melatonina en personas con depresión (64, 97)

Uno de los modelos experimentales más utilizados en la evaluación de fármacos antidepresivos, es el test de la natación forzada en roedores (98, 99). El procedimiento consiste en colocar ratones o ratas en un recipiente con agua a temperatura controlada y valorar los movimientos del animal para salir del agua, natatorios, o la inmovilidad, es decir, cuando el animal deja de nadar y se mantiene flotando haciendo los mínimos movimientos para mantener la cabeza fuera del agua. Se ha descrito que la administración de melatonina y sus análogos S20304 y S20098 al inicio del test, tanto en ratas como en ratones, reduce los tiempos de inmovilidad (100-102). Además, la adición de melatonina al agua de bebida durante 14 días aumentó los movimientos natatorios en ratas Long Evans (103). Aunque estos resultados sugieren una actividad antidepresiva de la melatonina, los resultados deben interpretarse con precaución ya que difieren según el protocolo utili-

zado en el desarrollo del test de la natación forzada, la dosis de melatonina y el sexo de los animales.

No se conoce el mecanismo por el que melatonina modifica el comportamiento de los animales en el test de natación forzada. Una posibilidad es que la acción esté mediada por los receptores de melatonina, ya que el agonista selectivo de estos receptores S20928 obtuvo los mismos resultados en el test que la melatonina (102). También se ha propuesto la interacción de melatonina con otros receptores como los de serotonina (104, 105) y los de catecolaminas (106). Quizá la hipótesis más aceptada sea la que relaciona a la melatonina con el ácido gamma-amino-butírico (GABA) (107). El GABA es el neurotransmisor inhibitor por excelencia en el sistema nervioso central (108). Como otros neurotransmisores su acción está mediada por la unión a receptores, clasificados en familias A y B. Los receptores GABAA (figura 3) son un canal de cloruro y la unión del GABA con este receptor aumenta la conductancia del anión en las neuronas. Estos receptores están asociados a receptores de benzodiazepinas y barbitúricos, y la unión de estas drogas con el receptor GABAA potencia la respuesta al GABA. Numerosas observaciones han demostrado que los sitios de unión para GABA y benzodiazepinas están conectados estructural y funcionalmente por lo que constituyen un complejo molecular. Los receptores GABAB están acoplados a un canal de potasio y no se asocian a receptores para benzodiazepinas, por lo que no se influyen por éstas. Los receptores GABAB desempeñan un papel menos destacable en la medición de los efectos del GABA.

Es un hecho bien conocido que la pinealectomía disminuye los niveles de GABA en el cerebro de la rata (109) y al contrario, la administración de melatonina provoca una acumulación de GABA en el hipotálamo, el cerebelo, la corteza cerebral y la glándula pineal (110), lo que puede explicarse por la activación del enzima glutamato descarboxilasa, que cataliza la transformación de glutamato a GABA (111). El GABA se origina en el ciclo de Krebs, mediante transaminación de α -cetoglutarato a glutamato. También, se conoce que la administración de melatonina

potencia la actividad postsináptica en los receptores GABAA (112).

Paralelo al ritmo circadiano de las concentraciones plasmáticas de melatonina, se ha descrito un ritmo circadiano de los receptores de GABA, utilizando 3H-GABA como ligando, en preparaciones de sinaptosomas de corteza de rata, con Bmax del receptor mínimas durante la noche y aumentadas durante el día. La extirpación quirúrgica de la glándula pineal antes de realizar el estudio suprime este ritmo de GABA, lo que sugiere una modulación de la glándula pineal en la unión del GABA con su receptor (113). También se ha observado otro ritmo circadiano en los receptores de benzodiazepinas en la corteza cerebral de la rata y a diferencia del anterior, el máximo en la Bmax se registró a medianoche, mientras que durante el día los valores de Bmax eran menores. Que estos ritmos dependen de la melatonina pineal se demostró cuando dichos ritmos desaparecen tras la pinealectomía, mientras que la administración de melatonina los restaura (114), por un mecanismo en el que participan los péptidos opioides y corticosteroides (115, 116). Es de destacar que algunos de los efectos de la melatonina arriba comentados se ven favorecidos por la modulación, por parte de la indolamina, de la bomba de sodio cerebral, facilitando la hiperpolarización de la membrana celular (117, 118).

Otro punto de gran interés es el uso de melatonina para contrarrestar los efectos adversos de fármacos utilizados en los tratamientos convencionales. Así, entre otros ejemplos, la melatonina reduce la ototoxicidad y la nefrotoxicidad de aminoglucósidos como la gentamicina (119, 120) y de quimioterápicos como la adriamicina y el cisplatino (121-123). Muchos fármacos producen radicales libres al ser metabolizados, y éstos pueden ser responsables de la aparición de efectos adversos. Se ha descrito como la imipramina produce lesiones oxidativas como alteración de la fluidez de membranas mitocondriales (124) y también que la carbamacepina es carcinogénica al provocar mutaciones en el ADN (125). Son numerosos los experimentos que demuestran que la melatonina tanto *in vitro* como *in vivo* estabiliza membranas celulares y protege al ADN de lesiones causadas por radicales libres, por eso, la asociación terapéutica de melatonina en estos tra-

tamientos puede ser útil al reducir efectos adversos indeseables.

A diferencia de otras moléculas antioxidantes, el uso de melatonina en la terapéutica se beneficia de tres circunstancias: En primer lugar, la biodisponibilidad de melatonina es muy elevada, sea cual sea la vía de administración, quiere decir que tras la toma de melatonina rápidamente se alcanzan concentraciones elevadas en sangre y en todos los tejidos del organismo (126). Sin duda para que una molécula antioxidante posea interés terapéutico, debe poder acceder al foco de lesión generador de radicales libres. En segundo lugar, la melatonina atraviesa las membranas con gran facilidad (127), propiedad que le permite alcanzar todos los compartimientos celulares (128), siendo activa en regiones celulares tan diferentes como las bicapas de fosfolípidos de las membranas biológicas (129), el interior de la mitocondria, lugar donde más radicales libres se generan en las células eucariotas de los animales (41, 130) y en el núcleo celular, evitando procesos de mutagénesis (131). La mayoría de los antioxidantes tan sólo ejercen su acción en uno de estos medios. Por último, destacar la escasa o nula toxicidad de la melatonina. Esta afirmación se apoya en los siguientes hechos: 1) No se ha descrito en ningún trabajo científico experimental realizado en animales de laboratorio, la muerte o lesiones graves debidas a la administración de melatonina (132). 2) Tras la administración oral de melatonina a ratas embarazadas Sprague-Dawley, no se ha observado morbilidad materno-fetal, incluso con dosis de 200 mg/Kg peso, es decir, unas 5000 veces superiores a las aconsejadas en humanos, 3 mg (133). 3) Tras la administración de melatonina en humanos son muy escasas las referencias de efectos adversos y cuando se observan, son manifestaciones leves como cefalea o somnolencia y se describen en casos aislados o grupos de personas que reciben otros tratamientos concomitantes. No existen publicaciones científicas de estudios clínicos controlados, que demuestran la asociación de melatonina con algún efecto adverso. Aunque la melatonina no es muy utilizada en Europa, su uso terapéutico en la última década está muy difundido en Estados Unidos, sin que se hayan obser-

vado contraindicaciones o efectos adversos destacables.

De todo lo expuesto anteriormente puede deducirse que la melatonina tiene un uso terapéutico potencial de enorme interés, debiendo potenciarse aquellos trabajos científicos que contribuyan a evaluar la eficacia de la melatonina, sola o en asociación con otros fármacos, en diversas situaciones clínicas, especialmente en aquéllas que cursan con alteraciones de los ritmos biológicos y del sueño, como los trastornos afectivos, de forma general en todas las enfermedades en cuya etiopatogenia está implicado el estrés oxidativo.

BIBLIOGRAFIA

1. LERNER A.B., MORI W., TAK: «Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes», en: *J Am Chem Soc*, 80 1958, pp. 2587.
2. CONTI A., CONCONI S., HERTENS E., SKWARLO-SONTA K., MARKOWSKA M., MAESTRONI G.J.M.: «Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow», en: *J Pineal Res*, 28. 2000, pp. 193-202.
3. HUETHER G.: «The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates», en: *Experientia*, 49. 1993, pp. 665-670.
4. PANG S.F., ALLEN A.E.: «Extra pineal melatonin in the retina: its regulation and physiological function», en: *Pineal Res Rev*, 4. 1986, pp. 55-95.
5. TAN D.X., MANCHESTER L.C., REITER R.J., et al.: «Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: its origin and significance», en: *Biochim Biophys Acta*, 1472. 1999, pp. 206-214.
6. REITER R.J.: «The pineal gland and its hormones in the control of reproduction in mammals», en: *Endocr Rev*, 1. 1980, pp. 109-131.
7. ERLICH S.S., APUZZO M.L.J.: «The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance», en: *J Neurosurg.*, 63. 1985, pp. 321-341.
8. FOULKES N.S., BORJIGIN J., SNYDER S.M., SASSONE-CORSI P.: «Rhythmic transcription: The molecular basis of circadian melatonin synthesis», en: *Trends Neurosci*, 20. 1997, pp. 487-492.
9. REITER R.J., VAUGHAN M.K.: «Dynamic organization of endocrine networks: the neuroendocrine-reproductive axis and the pineal gland as examples», en: *Ann NY Acad Sci*, 618. 1991, pp. 11-27.
10. REITER R.J.: «Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain», en: *FASEB J*, 9. 1995, pp. 526-533.

11. MUÑOZ-HOYOS A., RODRÍGUEZ T., MOLINA A., et al.: «Regulación de la síntesis de melatonina», en: *Melatonina. Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría*. 2002, Formación Alcal pp. 93-122.
12. PRESLOCK J.P.: «The pineal gland: basic implications and clinical correlations», en: *Endocr Rev*, 5. 1984, pp. 282-308.
13. REITER R.J.: «The pineal gland: an intermediary between the environment and the endocrine system», en: *Psychoneuroendocrinology*, 8. 1983, pp. 31-40.
14. OXENKRUNG G., MCINTYRE I.M.: «Stress-induced synthesis of melatonin: possible involvement of the endogenous inhibitor (tribulin)», en: *Life Sci*, 37. 1985, pp. 1746.
15. JARUPAT S., KAWABATA A., TOKURA H., BORKIEWICZ A.: «Effects of the 1900 MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on nocturnal melatonin secretion», en: *J Physiol Anthropol*, 22. 2003, pp. 61-63.
16. CARDINALI D.P., LYNCH H.J., WURTMAN R.J.: «Binding of melatonin to human and rat plasma proteins», en: *Endocrinology*, 91. 1972, pp. 1213-1218.
17. CUTANDO A., GÓMEZ-MORENO G., VILLALBA J., FERRERA M.J., ESCAMES G., ACUÑA-CASTROVIEJO D.: «Relationship between salivary melatonin levels and periodontal status in diabetic patients», en: *J Pineal Res*, 35. 2003, pp. 239-244.
18. KVEDER S., MCISAAC W.M.: «The metabolism of melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) and 5-methoxytryptamine», en: *J Biol Chem*, 236. 1961, pp. 3214-3217.
19. JONES R.L., MCGEE P.L., GRIENER A.C.: «Metabolism of exogenous melatonin in schizophrenic and non-schizophrenic volunteers», en: *Clin Chim Acta*, 26. 1969, pp. 281-285.
20. HIRATA F., HAYAISHI O., TOKUYAMA T., SENOCH S.: «In vitro and in vivo formation of two new metabolites of melatonin», en: *J Biol Chem*, 249. 1974, pp. 1311-1313.
21. MUÑOZ-HOYOS A., MOLINA-CARBALLO A., RODRÍGUEZ-CABEZAS T., UBEROS-FERNANDEZ J., RUIZ-COSANO A., ACUÑA-CASTROVIEJO D.: «Relationships Between Methoxyindole and Kynurenine Pathway Metabolites in Plasma and Urine in Children Suffering from Febrile and Epileptic Seizures», en: *Clin Endocrinol*, 47. 1997, pp. 677.
22. SISAK M.E., MARKEY S.P., COLBURN R.W., ZAVADIL A., KOPIN I.J.: «Identification of 6-hydroxymelatonin in normal urine by gas chromatography-mass spectrometry», en: *Life Sci*, 25. 1979, pp. 803-806.
23. REPERT S.M., CHEZ R.A., ANDERSON A.: «Maternal-fetal transfer of melatonin in the non-human primate», en: *Pediatr Res*, 13. 1979, pp. 788-791.
24. REPERT S.M., KLEIN D.C.: «Transport of maternal[3H]melatonin to suckling rats and the fate of [3H]melatonin in the neonatal rat», en: *Endocrinology*, 102. 1978, pp. 582-588.
25. DUBOCOVICH M.L.: «Melatonin receptors: are there multiple subtypes?», en: *Trends Pharmacol Sci*, 16. 1995, pp. 50-56.
26. REPERT S.M., WEAVER D.R., CASSONE V.M., GODSON C., KOLAKOWSKI L.F.: «Melatonin receptors are for the birds: molecular analysis of two receptor subtypes differentially expressed in chick brain», en: *Neuron*, 15. 1995, pp. 1003-1005.
27. ACUÑA-CASTROVIEJO D., PABLOS M., MENÉNDEZ-PELÁEZ A., REITER R.J.: «Melatonin receptors in Purified Cell Nuclei of Liver», en: *Res Comm Chem Pathol Pharmacol*, 82. 1993, pp. 253-256.
28. ACUÑA-CASTROVIEJO D., REITER R.J., MENÉNDEZ-PELÁEZ A., PABLOS M.I., BURGOS A.: «Characterization of high-affinity melatonin binding sites in purified cell nuclei of rat liver», en: *J Pineal Res*, 16. 1994, pp. 100-112.
29. HUERTO-DELGADILLO L., ANTÓN-TAY F., BENITEZ-KING G.: «Effects of melatonin on microtubule assembly depend on hormone concentration: role of melatonin as a calmodulin antagonist», en: *J Pineal Res*, 17. 1994, pp. 55-62.
30. BENITEZ-KING G., RIOS A., MARTÍNEZ A., ANTÓN-TAY F.: «In vitro inhibition of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II activity by melatonin», en: *Biochim Biophys Acta*, 1290. 1996, pp. 191-196.
31. MACÍAS M., LEÓN J., SBIHI Y., OSUNA C., CARRILLO DE ALBORNOZ A., ACUÑA-CASTROVIEJO D.: «Purification of two polypeptides of 64 and 74 KDa from rat liver that bind specifically to melatonin and CGP 52608», en: *Eur J Biochem*, 270. 2003, pp. 832-840.
32. POZO D., REITER R.J., CALVO J.R., GUERRERO J.M.: «Physiological concentrations of melatonin inhibit nitric oxide synthase in rat cerebellum», en: *Life Sci*, 55. 1994, pp. 455-460.
33. TAN D.X., CHEN L.D., POEGGELER B., MANCHESTER L.C., REITER R.J.: «Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger», en: *Endocr J*, 1. 1993, pp. 57-60.
34. PIERI C., MARRA M., MORONI F., RECCHIONI R., MARCHESELLI F.: «Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E», en: *Life Sci*, 55. 1994, pp. PL271-PL276.
35. CAGNOLI C.M., ATABAY C., KHARLAMOVA E., MANEV H.: «Melatonin protects neurons from singlet oxygen-induced apoptosis», en: *J Pineal Res*, 18. 1995, pp. 222-226.
36. ESCAMES G., GUERRERO J.M., RUSSEL R.J., et al.: «Melatonin and vitamin E limit nitric oxide-induced lipid peroxidation in rat brain homogenates», en: *Neurosci Lett*, 230. 1997, pp. 147-150.
37. TAN D.X., MANCHESTER L.C., REITER R.J., et al.: «Melatonin directly scavenges hydrogen peroxide: a potentially new metabolic pathway of melatonin biotransformation», en: *Free Radic Biol Med*, 29. 2000, pp. 1177-1185.
38. ANTOLÍN I., RODRÍGUEZ C., SAINZ R.M., et al.: «Neurohormone melatonin prevents cell damage: effect on gene expression for antioxidant enzymes», en: *FASEB J*, 10. 1996, pp. 882-890.
39. BARLOW-WALDEN L.R., REITER R.J., ABE M., et al.: «Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity», en: *Neurochem Int*, 26. 1995, pp. 497-502.
40. MARTIN M., MACIAS M., ESCAMES G., LEÓN J., ACUÑA-CASTROVIEJO D.: «Melatonin but not vitamins C and E maintains glutathione homeostasis in t-butyl hydroperoxide-induced mitochondrial oxidative stress», en: *FASEB J*, 14. 2000, pp. 1677-1679.
41. YU B.P.: «Cellular defenses against damage from reactive oxygen species», en: *Physiol Rev*, 74. 1994, pp. 139-162.
42. GUERRERO J.M., REITER R.J.: «A brief survey of pineal gland-immune system interrelationships», en: *Endocr Res*, 18. 1992, pp. 91-113.
43. SACK R.L., LEWY A.J., HUGHES R.J.: «Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders», en: *Ann.Med.*, 30. 1998, pp. 115-121.
44. ACUÑA-CASTROVIEJO D., KHALDY H., BIKJDAOUENE L., et al.: «Melatonina, ritmos circadianos y psiquiatría», en: *Depresión. Estado Actual*. 2002, Artes Gráficas: Valencia (España). pp. 21-52.
45. ROSENTHAL N.E., SACK S.A., GILLIN J.C.: «Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary finding with light therapy», en: *Arch Gen Psychiatr*, 41. 1984, pp. 71-80.
46. PACCHIEROTTI C., IAPICHINO S., BOSSINI L., PIERACCINI F., CASTROGIOVANNI P.: «Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry», en: *Front Neuroendocrinol*, 22. 2001, pp. 18-32.
47. FERRARI E., FOPPA S., BOSSOLO P.A., et al.: «Melatonin and pituitary-gonadal function in disorders of eating behavior», en: *J Pineal Res*, 7. 1989, pp. 115-124.
48. TORTOSA F., PUIG-DOMINGO M., PEINADO M.A., PRIOLA J., WEBB S.M., DE LEIVA A.: «Enhanced circadian rhythm of melatonin in anorexia nervosa», en: *Acta Endocrinol*, 120. 1989, pp. 574-578.
49. FERRARI E., FRASCHINI F., BRAMBILLA F.: «Hormonal circadian rhythm in eating disorders», en: *Biol Psychiatr*, 27. 1990, pp. 1007-1020.
50. ARENDT J., BHANJI S., FRANCY C., MATTINGLY D.: «Plasma melatonin levels in anorexia nervosa», en: *Br J Psychiatr*, 161. 1992, pp. 361-364.
51. MCINTYRE I.M.: «The pineal hormone melatonin in panic disorder», en: *J Affect Disord*, 12. 1987, pp. 203-206.

52. MCINTYRE I.M.: «Plasma concentrations of melatonin in panic disorders», en: *Am J Psychiatry*, 147. 1990, pp. 462-464.
53. MONTELEONE P., CATAPANO F., DEL BUONO G., MAJ M.: «Circadian rhythms of melatonin, cortisol and prolactin in patients with obsessive-compulsive disorder», en: *Acta Psychiatr Scand*, 89. 1994, pp. 411-415.
54. MONTELEONE P., MAJ M., FUSCO M., KEMALI D., REITER R.J.: «Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics», en: *Schizophr Res*, 7. 1992, pp. 77-84.
55. SANDYK R., KAY S.R.: «Pineal melatonin in schizophrenia: a review and hypothesis», en: *Schizophr Bull*, 16. 1990, pp. 653-662.
56. DANILENKO K.V., PUTILOV A.A.: «Melatonin treatment of winter depression following total sleep deprivation: waking EEG and mood correlates», en: *Neuropsychopharmacology*, 30. 2005, pp. 1345-1352.
57. WETTERBUERG L., BECK-FRIIS J., APERIA B., PETERSON U.: «Melatonin/cortisol ratio in depression», en: *Lancet*, 2. 1979, pp. 1361.
58. WETTERBERG L.: «Clinical importance of melatonin», en: *Prog Brain Res*, 52. 1979, pp. 539-547.
59. CLAUSTRAT B., CHAZOT G., BRUN J., JORDAN D., SASSOLAS G.: «A chronobiological study of melatonin and cortisol secretion in depressed subjects: plasma melatonin, a biochemical marker in major depression», en: *Biol Psychiatr*, 19. 1984, pp. 1215-1228.
60. BROWN R.P., KOCSIS J.H., CAROFF S., et al.: «Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed and control subjects», en: *Am J Psychiatry*, 142. 1985, pp. 811-816.
61. BROWN R.P., KOCSIS J.H., CAROFF S., et al.: «Depressed mood and reality disturbance correlate with decreased nocturnal melatonin in depressed patients», en: *Acta Psychiatr Scand*, 76. 1987, pp. 272-275.
62. KENNEDY S.H., GARFINKEL P.E., PARIENTI V., COSTA D., BROWN G.M.: «Changes in melatonin levels but not cortisol levels are associated with depression in patients with eating disorders», en: *Arch Gen Psychiatr*, 46. 1989, pp. 73-78.
63. JIMERSON D.C., LYNCH H.J., POST R.M., WURTMAN R.: «Urinary melatonin rhythms during sleep deprivation in depressed patients and normals», en: *Life Sci*, 20. 1977, pp. 1501-1508.
64. MENDLEWICZ J., LINKOWSKI P., BRANCHEY L., WEINBERG U., WEITMAN E.D., BRANDLEY M.: «Abnormal 24 hour pattern of melatonin secretion in depression», en: *Lancet*, 2. 1979, pp. 1362.
65. BOYCE P.M.: «2-sulphatoxy melatonin in melancholia», en: *Am J Psychiatry*, 142. 1985, pp. 125-127.
66. THOMPSON C., FRANNEY C., ARENDT J., CHECKLEY S.: «A comparison of melatonin secretion in depressed patients and normal subjects», en: *Br J Psychiatr*, 152. 1988, pp. 260-266.
67. RUBIN R.T., HEIST E.K., MCGEOY S.S., HANADA K., LESSER I.: «Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression», en: *Arch Gen Psychiatr*, 49. 1992, pp. 558-567.
68. SHAFFI M., MACMILLAN D.R., KEY M.P., DERRICK A.M., KAUFMAN N., NAHINSKY I.D.: «Nocturnal serum melatonin profile in major depression in children and adolescents», en: *Arch Gen Psychiatr*, 53. 1996, pp. 1009-1013.
69. BECK-FRIIS J., KJELLMAN B.F., APERIA B., et al.: «Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome», en: *Acta Psychiatr Scand*, 71. 1985, pp. 319-330.
70. COWEN P., GREEN A.R., GRAHAME-SMITH D.G., BRADDODE L.E.: «Plasma melatonin during desmethylimipramine treatment: evidence for changes in noradrenergic transmission», en: *Br Clin Pharmacol*, 19. 1985, pp. 799-805.
71. SCHATZBERG A.F., SCHILDKRAUT J.J.: «Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders», en: *Psychopharmacology*, 1995, pp. 911-920.
72. LÓPEZ-IBOR J.J.: «The involvement of serotonin in psychiatric disorders and behaviour», en: *Br J Psychiatr*, 153. 1988, pp. 26-39.
73. LITTLE K.Y., CLARK T.B., RANC J., DUNCAN G.E.: «Beta-adrenergic receptor binding in frontal cortex from suicide victims», en: *Biol Psychiatr*, 34. 1993, pp. 596-605.
74. LITTLE K., RANC J., GILMORE J., PATEL A., CLARK T.B.: «Lack of pineal beta-adrenergic receptor alterations in suicide victims with major depression», en: *Psychoneuroendocrinology*, 22. 1997, pp. 53-62.
75. PAPARRIGOPOULOS T., PU P., BERGIANNAKI J.D., VARSOU E., DAFNI U., STEFANIS C.: «Melatonin response to clonidine administration in depression: indication of presynaptic α_2 -adrenoceptor dysfunction», en: *J Affect Disord*, 65. 2001, pp. 307-313.
76. KELLNER M., YASSOURIDIS A., MANZ B., STEIGER A., HOLSBOER F., WIEDEMANN K.: «Corticotropin-releasing hormone inhibits melatonin secretion in healthy volunteers—a potential link to low-melatonin syndrome in depression?», en: *Psychoneuroendocrinology*, 22. 1997, pp. 284-290.
77. PETRIE K., CONAGLEN J.V., THOMPSON L., CHAMBERLAIN K.: «Effect of melatonin on jet lag after long haul flights», en: *Br Med J*, 298. 1989, pp. 705-707.
78. GARFINKEL D., LAUDON M., NOF D., ZISAPEL N.: «Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin», en: *Lancet*, 346. 1995, pp. 541-544.
79. DOLBERG O.T., HIRSCHMANN S., GRUNHAUS L.: «Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder», en: *Am J Psychiatry*, 155. 1998, pp. 1119-1121.
80. JAN M.M.S.: «Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders», en: *Pediatr Neurol*, 23. 2000, pp. 229-232.
81. NAGTEGAAL J.E., LAURANT M.W., KERKHOFF G.A., SMITS M.G., VAN DER MEER Y.G., COENEN A.M.L.: «Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome», en: *J Psychosom Res*, 48. 2000, pp. 45-50.
82. SHAMIR E., LAUDON M., BARAK Y., et al.: «Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia», en: *J Clin Psychiatry*, 61. 2000, pp. 373-377.
83. TAKEUCHI N., UCHIMURA N., HASHIZUME Y., et al.: «Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder», en: *Psychiatry Clin Neurosci*, 55. 2001, pp. 267-269.
84. REITER R.J., GARCÍA J.J., PIE J.: «Oxidative toxicity in models of neurodegeneration: Responses to melatonin», en: *Restor Neurol Neurosci*, 1998, pp. 1-10.
85. REITER R.J., CABRERA J., SAINZ R.M., MAYO J.C., MANCHESTER L.C., TAN D.X.: «Melatonin as a pharmacological agent against neurological loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism», en: *Ann N Y Acad Sci*, 890. 1999, pp. 475-485.
86. MOLINA-CARBALLO A., MUÑOZ-HOYOS A., REITER R.J., et al.: «Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe myoclonic epilepsy: Two years' experience», en: *J Pineal Res*, 23. 1997, pp. 97-105.
87. MUÑOZ-HOYOS A., SÁNCHEZ-FORTE M., MOLINA-CARBALLO A., et al.: «Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: Experimental and clinical evidence», en: *J Child Neurol*, 13. 1998, pp. 501-509.
88. LISSONI P., PAOLOROSI F., ARDIZIO A., et al.: «A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state», en: *J Pineal Res*, 23. 1997, pp. 15-19.
89. VIJAYALAXMI, THOMAS C.R., REITER R.J., HERMAN T.S.: «Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics», en: *J Pineal Res*, 2002.20. 2002, pp. 2575-2601.
90. LISSONI P., TANCINI G., PAOLOROSI F., et al.: «Chemoneuroendocrine therapy of metastatic breast cancer with persistent thrombocytopenia with weekly low-dose epirubicin plus melatonin: A phase II study», en: *J Pineal Res*, 26. 1999, pp. 169-173.
91. BLASK D.E., SAUER L.A., DAUCHY R.T., HOLLOWACHUK E.W., RUHOFF M.S., SOPFF H.S.: «Melatonin inhibition of cancer

growth in vivo involves suppression of tumor fatty acid metabolism via melatonin receptor-mediated signal transduction events», en: *Cancer Res*, 59. 1999, pp. 4693-4701.

92. GHIELMINI M., PAGANI C., DE JONG J., et al., «Double blind randomized study on the myeloprotective effect of melatonin in combination with carboplatin and etoposide in advanced lung cancer». 1999.80. 1999, pp. 1058-1061.

93. GITTO E., KARBOWNIK M., REITER R.J., et al.: «Effects of melatonin treatment in septic newborns», en: *Pediatr Res*, 50. 2001, pp. 756-760.

94. REITER R.J.: «Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin», en: *Prog Neurobiol*, 56. 1998, pp. 359-384.

95. HALBREICH U.: «Hormonal interventions with psychopharmacological potential: an overview», en: *Psychopharmacol Bull*, 33. 1997, pp. 281-286.

96. LOISEAU F., LE BIHAN C., HAMON M., THIEBOT M.H.: «Antidepressant-like effects of agomelatine, melatonin and the NK1 receptor antagonist GR205171 in impulsive-related behaviour in rats», en: *Psychopharmacology (Berl)*, 182. 2005, pp. 24-32.

97. BECK-FRIIS J., VON ROSEN D., KJELLMAN B.F., LJUNGGREN J.G., WETTERBERG L., «Melatonin in relation to body measures, sex, age, season and the use of drugs in patients with major affective disorders and healthy subjects», en: *Psychoneuroendocrinology*, 1984.9. 1984, pp. 261-277.

98. BORSINI F., MELI A., «Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity?», en: *Psychopharmacology*, 1988.94. 1988, pp. 147-160.

99. TAGHZOUTI K., LAMARQUE S., KHAROUBY M., SIMÓN H.: «Interindividual differences in active and passive behaviors in the forced-swimming test: implications for animal models of psychopathology», en: *Biol Psychiatr*, 45. 1999, pp. 750-758.

100. SHAJI A.V., KULKARNI S.K., «Central nervous system depressant activities of melatonin in rats and mice». 1998.36. 1998, pp. 257-263.

101. RAGHAVENDRA V., KAUR G., KULKARNI S.K.: «Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation», en: *Eur Neuropsychopharmacol*, 10. 2000, pp. 473-481.

102. OVERSTREET D.H., PUCILOWSKI O., RETTON M.C., DELAGRANGE P., GUARDIOLA-LEMAITRE B., «Effects of melatonin receptor ligands on swim test immobility», en: *Neuroreport*, 1998.9. 1998, pp. 249-253.

103. BROTTA L.A., BARR A.M., GORZALKA B.B.: «Sex differences in forced-swim and open-field test behaviours after chronic administration of melatonin», en: *Eur J Pharmacol*, 402. 2000, pp. 87-93.

104. GORZALKA B.B., BROTTA L.A., HONG J.J., «Corticosterone regulation of 5-HT 2A receptor-mediated behaviors: attenuation by melatonin», en: *Physiol.Behav*, 1999.67. 1999, pp. 439-442.

105. EISON A.S., FREEMAN R.P., GUSS V.B., MULLINS U.L., WRIGHT R.N., «Melatonin agonists modulate 5-HT2A receptor-mediated neurotransmission: behavioral and biochemical studies in the rat», en: *J.Pharmacol.Exp.Ther*, 1995.273. 1995, pp. 304-308.

106. DATTA P.C., KING M.G., «Melatonin: effects on brain and behavior», en: *Neurosci.Behav*, 1980.4. 1980, pp. 451-458.

107. GOLOMBEK D.A., PEVET P., CARDINALI D.P., «Melatonin effects on behavior: possible medication by central GABAergic system», en: *Neurosci.Biobehav*, 1996.20. 1996, pp. 403-412.

108. OLSEN R.W., «Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex». 1982.22. 1982, pp. 245-277.

109. ANTÓN-TAY F.: «Melatonin: Effects on brain function», en: *Adv Biochem Psychopharmacol*, 11. 1974, pp. 315-324.

110. ROSENSTEIN R.E., CARDINALI D.P., «Melatonin increases in vivo GABA accumulation in rat hypothalamus, cerebellum, cerebral cortex and pineal gland», en: *Brain Res Arch*, 1986.398. 1986, pp. 403-406.

111. ROSENSTEIN R.E., ESTEVEZ A.G., CARDINALI D.P., «Time-dependent effect of melatonin on glutamic acid decarboxylase activity and ³⁶Cl- influx in rat hypothalamus», en: *J.Neuroendocrinol*, 1989.1. 1989, pp. 443-447.

112. NILES L.P., PEACE C.H., «Allosteric modulation of t-[³⁵S]butylbicyclophephorothionate binding in rat brain by melatonin». 1990.24. 1990, pp. 635-638.

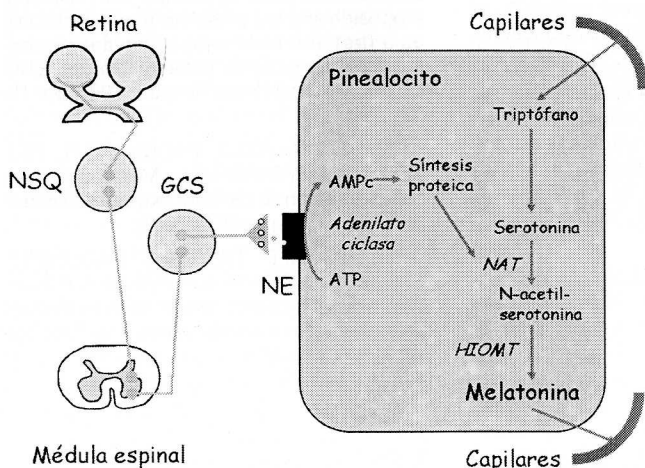
113. ACUÑA-CASTROVIEJO D., ROSENSTEIN R.E., ROMEO H.E., CARDINALI D.P.: «Changes in gamma-aminobutyric acid high affinity binding to cerebral cortex membranes after pinealectomy or melatonin administration to rats», en: *Neuroendocrinology*, 43. 1986, pp. 24-31.

114. ACUÑA-CASTROVIEJO D., LOWENSTEIN P.R., ROSENSTEIN R., CARDINALI D.P.: «Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: Disruption by pinealectomy», en: *J Pineal Res*, 3. 1986, pp. 101-109.

115. GOMAR M.D., FERNÁNDEZ B., CASTILLO J.L., DEL AGUILA C.M., ACUÑA-CASTROVIEJO D., «Melatonin counteracts pinealectomy-dependent decreases in rat brain [³H] flunitrazepam binding through an opioid mechanism», en: *Neurosci Lett*, 1993.164. 1993, pp. 149-153.

116. GOMAR M.D., DEL AGUILA C.M., FERNÁNDEZ B., CASTILLO J.L., ACUÑA-CASTROVIEJO D., «Influence of the behaviorally active peptides ACTH1-10 and ACTH4-10 on the melatonin modulation of [³H] flunitrazepam receptor binding in cerebral cortex». 1994.60. 1994, pp. 252-260.

Figura 1.



Regulación de la síntesis de la melatonina. En ausencia de luz, en la retina se generan potenciales de acción que se transmiten hasta los pinealocitos, la célula noble de la glándula pineal. La interacción de la norepinefrina liberada en los terminales adrenérgicos de la vía nerviosa activa la síntesis de N-acetil-transferasa (NAT), enzima que favorece la conversión de serotonina en N-acetil-serotonina. Posteriormente por la acción de la hidroxi-indol-orto-metil-transferasa (HIOMT), la N-acetil-serotonina se transforma en melatonina, que es liberada a los capilares sanguíneos por difusión simple. NSQ: Núcleo supraquiasmático; GCS: Ganglio cervical superior.

117. ACUÑA-CASTROVIEJO D., CASTILLO J.L., FERNÁNDEZ B., GOMAR M.D., DEL AGUILA C.M.: «Modulation by pineal gland of ouabain high-affinity binding sites in rat cerebral cortex», en: *Am J Physiol*, 262. 1992, pp. R698-R706.

118. ACUÑA-CASTROVIEJO D., DEL AGUILA C.M., FERNÁNDEZ B., GOMAR M.D., CASTILLO J.L.: «Pinelectomy increases ouabain high-affinity binding sites and dissociation constant in rat cerebral cortex», en: *Neurosci Lett*, 127. 1991, pp. 227-230.

119. LÓPEZ-GONZÁLEZ M.A., GUERRERO J.M., TORRONTERAS R., OSUNA C., DELGADO F., «Otototoxicity caused by aminoglycosides is ameliorated by melatonin without interfering with the antibiotic capacity of the drugs», en: *J Pineal Res*. 2000.28. 2000, pp. 26-33.

120. SHIFOW A.A., KUUMAR K.V., NAIDU M.U.R., RATNAKAR K.S.: «Melatonin, a pineal hormone with antioxidant property, protects against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats», en: *Nephron*, 85. 2000, pp. 167-174.

121. RAPOZZI V., ZORZET S., COMELLI M., MAVELLI I., PERISSIN L., GIRALDI T., «Melatonin decreases bone marrow and lymphatic toxicity of adriamycin in mice bearing TLX5 lymphoma», en: *Life Sci*. 1998.63. 1998, pp. 1701-1713.

122. AGAPITO M.T., ANTOLIN Y., DEL BRIO M.T., LÓPEZ-BURILLO S., PABLOS M.I., RECIO J.M.: «Protective effect of melatonin against adriamycin toxicity in the rat», en: *J Pineal Res*, 31. 2001, pp. 23-30.

123. LÓPEZ-GONZÁLEZ M.A., GUERRERO J.M., TORRONTERAS R., OSUNA C., DELGADO F.: «Otototoxicity caused by aminoglycosides is ameliorated by melatonin without interfering with the antibiotic capacity of the drugs», en: *J Pineal Res*, 28. 2000, pp. 26-33.

124. KATYARE S.S., RAJAN R.R.: «Enhanced oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria following prolonged in vivo treatment with imipramine», en: *Br.J.Pharmacol.*, 95. 1988, pp. 914-922.

125. AWARA W.M., EL-GOHARY M., EL-NABI S.H., FADEL W.A.: «In vivo and in vitro evaluation of the mutagenic potential of carbamazepine: does melatonin have anti-mutagenic activity?», en: *Toxicology*, 125. 1998, pp. 45-52.

126. DEMURO R.L., NAFZIGER A.N., BLASK D.E., MENHINICK A.M., BERTINO J.S.: «The absolute bioavailability of oral melatonin», en: *J Clin Pharmacol*, 40. 2000, pp. 781-784.

127. COSTA E.J.X., LOPES R.L., LAMY-FREUND M.T.: «Permeability of pure lipid

bilayers to melatonin», en: *J Pineal Res*, 19. 1995, pp. 123-126.

128. REITER R.J., TANG L., GARCÍA J.J., MUÑOZ-HOYOS A.: «Pharmacological actions of melatonin in free radical pathophysiology», en: *Life Sci*, 60. 1997, pp. 2255-2271.

129. GARCÍA J.J., REITER R.J., GUERRERO J.M., et al.: «Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation», en: *FEBS Lett*, 408. 1997, pp. 297-300.

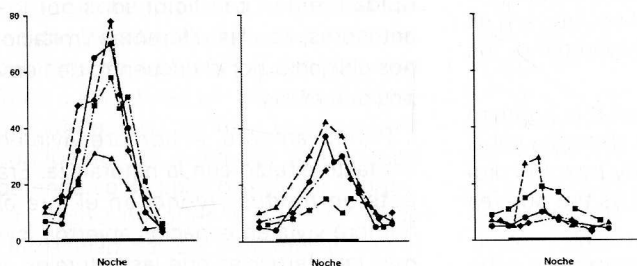
130. ACUÑA-CASTROVIEJO D., MARTÍN M., MACÍAS M., et al.: «Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics», en: *J Pineal Res*, 30. 2001, pp. 65-74.

131. REITER R.J., OH C.S., FUJIMORI O.: «Melatonin. Its intracellular and genomic actions», en: *Trends Endocrinol Metab*, 7. 1996, pp. 22-27.

132. GUARDIOLA-LEMAITRE B., «Toxicology of melatonin», en: *J*. 1997.12. 1997, pp. 697-706.

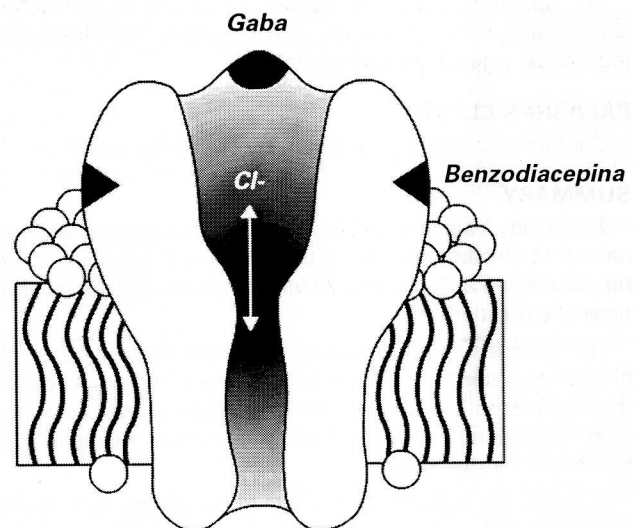
133. JAHNKE G., MARR M., MYERS C., WILSON R., TRAVLOS G., PRICE C.: «Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats», en: *Toxicol Sci*, 50. 1999, pp. 271-279.

Figura 2.



Evolución circadiana de las concentraciones plasmáticas de melatonina en cinco personas de 21 a 25 años (A), de 51 a 55 años (B) y de 82 a 86 años (C). Durante la noche se observa una elevación en la melatonina plasmática respecto a las concentraciones diurnas. Estas diferencias día-noche se reducen considerablemente con la edad (10).

Figura 3.



Estructura del complejo receptor γ -amino-butírico (GABA) - benzodiazepinas. En la representación se incluye la localización de los lugares de unión de GABA y de las benzodiazepinas.

REVISIÓN

Contaminación acústica: El ruido

Environmental contamination: Noise

Dra. Pilar Aguado Borrajo.

RESUMEN

Se inicia este estudio analizando las relaciones evolutivas entre el hombre y la naturaleza, para centrarse posteriormente en el problema del ruido en la sociedad actual, y sus repercusiones según distintos factores (nivel de ruido soportado, tiempo de exposición y efectos sobre el hombre).

La Unión Europea, a través de diferentes disposiciones, lucha contra este problema promoviendo una disminución sonora en origen. En el trabajo se detallan las principales directivas comunitarias sobre el tema desde el origen de la Unión, y especialmente cómo se ha acometido el problema desde el Acta Única Europea, así como las políticas que se apuntan para el futuro.

En España, se estudia la distribución actual de competencias en la materia entre las distintas administraciones, con los problemas y beneficios que esto conlleva, y la legislación vigente y en proyecto.

PALABRAS CLAVE:

Contaminación acústica, ruido, ley del ruido.

SUMMARY

This study begins analyzing the evolutionary relations between the man and the nature, to be centered later in the problem of the noise in the present society, and its repercussions according to different factors like the level of noise supported or the time of exhibition.

The European Union, through different dispositions, fights against this problem promoting a sonorous diminution in origin. The main communitarian directors detail themselves on the subject from the origin of the Union, and specially how the problem has been undertaken from the European Unique Act, as well as the policies that score for the future.

In Spain, the present distribution of competitions in the matter between the different administrations studies, with the problems and benefits that entails, and the effective legislation and in project.

KEY WORDS:

Environmental contamination, noise, noise's law.

EVOLUCIÓN AMBIENTAL

En el curso temporal de los hombres, todo aquello que se ha creado está en dependencia de su situación histórica y social. Los grupos humanos, más o menos amplios, con sus dificultades o facilidades en sus medios de vida, vienen determinados a través de los tiempos por sus costumbres o principios organizadores de índole religiosa, de jefatura, etc.

En la sucesión de las diferentes etapas de la vida del hombre, marcadas por condicionamientos diferentes, siempre existe una idea común de avance; de este modo, los modos de vida y desarrollo presentes, sin solución de continuidad, están condicionados por los anteriores, con las diferentes limitaciones obligadas por el encuentro de tiempos diferentes.

Primitivamente, el hombre vivía en contacto directo con la naturaleza. Era éste un *modus vivendi* en el que el hombre vivía en espacios abiertos, sin más interferencias que las naturales, y experimentaba en su cuerpo las inclemencias del tiempo, vegetación y alteraciones climatológicas. Sólo tiene unas relaciones con los demás miembros guiadas por el instinto de conservación, y sufre unas alteraciones biológicas que son tratadas y curadas por métodos

mágicos o naturales. El hombre es un número más en el mundo.

El aumento de nuevas motivaciones sociales y económicas le obligan a cambiar su *status* primitivo y adaptarlo a sus nuevas circunstancias y necesidades. Cambios ambientales que a su vez afluyen a nuevas patologías. Existe una *fuera vital* en el hombre que le impulsa a adaptarse a estas nuevas formas de convivencia, matizadas por la necesidad de dar salida a su dignidad, libertad y comunicación con sus semejantes.

La ecología es la ciencia que estudia las relaciones entre los organismos vivos y su medio ambiente, así como la de éstos y sus grupos entre sí, dentro de éste medio. Así, se llama *población* a un grupo de individuos colocados en un medio y que mantienen interrelaciones entre sí y con todo lo que hay en el medio. La *ecología humana* es un término introducido por Burger y Park en 1921, que se funda en que el hombre como ser vivo ha de compartir el mundo circundante con todos los seres vivos de la misma o distinta especie, sea en situación de amistad o enemistad. Interrelaciones, pues, dentro del medio ambiente. El hombre pertenece así a un ecosistema, aunque su ambiente no es sólo natural, sino fuertemente modificado por el desarrollo de una vida social.

El ambiente puede ser *externo*, que es la porción de espacio ocupado por una población determinada en una época, e *interno*, que determina las características funcionales que se dan internamente en los individuos.

El hombre tiene unas capacidades innatas de adaptación a los diferentes cambios de ambiente. El animal vive junto a los demás por instinto. El hombre, ser social, también tiende a vivir con los demás, a los que se une para defenderse de peligros y poder sobrevivir. Poco a poco, en la evolución de la Humanidad, salud y enfermedad son el resultado del éxito o fracaso de este proceso adaptativo.

Por otro lado, este ambiente puede estar contaminado mediante factores químicos o físicos mayores, con la progresiva evolución industrial (contaminación abiótica) y a través de factores psicosociales y culturales nocivos, según la OMS.

EL PROBLEMA DEL RUIDO: ORIGEN Y REPERCUSIONES

Los humanos entablan relaciones entre sí, establecen las ideas de comunidad y sociedad, que son desarrolladas abocando a uniones o grupos de personas en diferentes formas organizativas, según épocas y periodos de la vida. De los espacios abiertos pasan a espacios cerrados con criterios de tipo gremial o artesanal para, más tarde, organizarse en pequeños comercios e industrias cuya importancia crece a medida que encuentran los núcleos de población y los medios de comunicación. Lo que se realiza a través de siglos se puede plasmar en unas cuantas líneas. Pero este proceso desencadena una serie de agresiones dependientes de varias constantes: temperatura, espacio, humedad y, sobre todos, sonido.

El sonido determina el *hábitat* del hombre, desde sus primeros estadios. Así, tenemos un sonido natural externo y un sonido interno producido en los espacios cerrados, y este sonido, justificado dentro de un lógico equilibrio y proporción, nos aboca a una agresión cuando pierde su medida, convirtiéndose en ruido, que en determinados niveles puede producir su efecto nocivo.

Podemos encontrar dos acepciones del ruido, una subjetiva y otra objetiva, matizada por la norma legal. La primera, es difícil de precisar dadas las diferentes circunstancias y características individuales que la condicionan. Por eso, las definiciones del mismo son variadas, pero todas ellas caracterizadas por la falta de *armonía*.

El ruido es un *subproducto* de la actividad humana. Aumenta y se extiende a lo largo de la historia, a medida que el hombre se vale de medios mecánicos para amplificar sus limitaciones corporales. Sobre todo desde finales del siglo XX y principios del siglo XXI, el ruido ha ido progresivamente aumentando hasta niveles indeseables.

En un centro urbano o rústico pueden coexistir diferentes fuentes de ruido, en empresas, industrias, bares, discotecas, etc. que al conjuntarse de una forma anárquica forman el ruido ambiental. De todas las formas, "*la tierra prometida de Moisés*" se ha convertido en nuestros días en lugares de promisión donde convergen grandes colectivida-

des que producen grandes desajustes ambientales.

La preocupación por corregir estos desajustes se extiende por todas las naciones. De este modo, si en un primer momento son considerados superfluos, hoy ya existe una preocupación social que lleva a su abordamiento legislativo.

Los efectos nocivos del ruido tienen, con relación a la salud, unas consecuencias físicas y psíquicas. Físicas porque repercute sobre todo sobre el órgano de la audición, llevando a una patología auditiva. Y psíquicas llevando a unas circunstancias de alteración de la personalidad y agresividad. Esto puede traer grandes consecuencias con diferentes manifestaciones clínicas en el organismo.

La audición puede quedar afectada tanto en un lugar de trabajo cerrado como en sitios abiertos, sometidos a un sonido alto, molesto y ruidoso.

La empresa es un ente organizativo que desarrolla su actividad en su *establecimiento o lugar de trabajo*, y esto se lleva a cabo mediante una actividad operativa denominada instalación.

El ruido forma parte del efecto ambiental de la empresa, y su repercusión se hace sentir tanto en el exterior como en el interior de la industria. Dentro de la actividad industrial tiene consecuencias a muy diferentes niveles patológicos, y uno de los más importantes, sin duda, es el de la pérdida de capacidad auditiva. El riesgo de la aparición de este déficit en ambientes industriales depende de las dosis de ruido permitido y de la intensidad del mismo.

Es importante distinguir los conceptos *nivel de ruido* y *exposición* al mismo. El primero es una medida física de intensidad acústica en un momento determinado, y se mide mediante decibelios. El segundo es el producto de la intensidad acústica del ruido y de su duración, es decir, una medida que reúne el aporte de energía acústica que ha penetrado en el oído; el tiempo de exposición se especifica indicando tanto en el nivel promedio como en la duración de la exposición.

Se nos plantea siempre, ante una pérdida auditiva, la pregunta de si realmente está siendo producida por el ruido. La sordera profesional puede definirse como una pérdida de oído irremediable, resultante de la exposición a un ambien-

te de trabajo perjudicial. La pérdida de oído provocada por el ruido es, con mucho, la forma de sordera de origen profesional más común, y ha sido recogida como causa en el decreto-ley de 12 de mayo de 1978 (sobre enfermedades profesionales). La mecanización ha traído consigo una elevación de los niveles de ruido de las industrias, por lo que ésta patología es frecuente entre los trabajadores industriales y, por consiguiente, hace obligado el reconocimiento médico audiométrico.

La sordera profesional es una sordera de percepción, irreversible, bilateral, de origen nervioso y, especialmente, coclear, que afecta a las frecuencias conversacionales y es el resultado de la evolución de una hipoacusia progresiva y sordera de la zona supraconversacional del campo auditivo.

Los distintos conceptos de ruido utilizados son:

- Ruido continuo: Un ruido se considera continuo cuando los niveles de presión acústica y espectro de frecuencias varían, en función del tiempo, lentamente sobre pequeños márgenes.
- Ruido fluctuante: Corresponde a los niveles, tanto los de presión acústica como el espectro de frecuencias, que varían de forma aleatoria en función del tiempo, sobre un margen más o menos grande.
- Ruido de impacto: Se trata de un incremento, brusco y de corta duración, del nivel de presión acústica.
- Ruido aleatorio: Una oscilación cuyo valor instantáneo no está especificado para ningún momento del tiempo. Los valores instantáneos de un ruido *random* solamente están determinados por funciones de distribución de probabilidades que dan la fracción de tiempo, en el que la magnitud cae dentro de un margen especificado.
- Ruido ambiente: Es el ruido total asociado con un ambiente viciado, siendo generalmente una mezcla de sonidos de fuentes cercanas y lejanas.
- Ruido blanco: Ruido con un gran número de frecuencias componentes, presentando un espectro totalmente cubierto de líneas en apretado conjunto. Su espectro en tercios

de octava es una recta de pendiente 3 dB/octava.

- Ruido de fondo: Ruido total de todas las fuentes de interferencia en un sistema utilizado para producción, medida o registro de una señal, independiente de la presencia de la señal.
- Ruido rosa: Ruido de azar de banda ancha con un espectro continuo de 3 dB/octava. Su espectro en tercios de octava tiene un valor constante.

El órgano de la audición, y el sentido del oído que de él depende, constituye, junto con el aparato de la fonación, uno de los elementos de comunicación interpersonal más importante. Gracias a estos órganos, los seres humanos pueden recibir de otros y transmitir a éstos sus sentimientos y sus opiniones. De esta manera, merced al oído (brazo aferente) se reciben los mensajes acústicos del mundo que nos rodea, y después por la voz (brazo eferente) se envían las respuestas a éstos mensajes, con lo cual se cierra la cadena sensorial de la comunicación.

Pero el sentido del oído está gravemente amenazado en la sociedad actual, tanto por los hábitos sociales como por los riesgos laborales. La contaminación acústica ambiental está provocando un aumento de las pérdidas auditivas en jóvenes. (entre el 7 y el 18% en personas entre 24 y 40 años).

Preocupados por los efectos del ruido en los jóvenes, 3 organismos suizos (la Caja Nacional de Seguros de Accidentes, la Oficina Federal de Salud Pública y el Servicio del Medio Ambiente del cantón de Vaud) aunaron esfuerzos para determinar los efectos de la carga sonora en el curso del Festival Musical de Nyon (Vaud), que reúne cada año a miles de jóvenes. Eligieron a 33 voluntarios y les colocaron un dosímetro miniaturizado para registrar los grados de ruido, pidiéndoles que se desplazaran libremente entre los asistentes al festival. Los resultados son enormemente llamativos: en una noche del festival, un joven recibía la cantidad de ruido que la Caja Nacional de Seguros de Accidentes tolera en un lugar de trabajo para toda la semana. Pero lo grave es que son muy pocos los jóvenes que asisten una sola noche al festival, de modo que sus oídos no disfrutan del tiempo de recuperación necesario y

son, de esta manera, candidatos a presentar, a largo plazo, una sordera.

Las enfermedades profesionales para las que se cumple como mínimo el término de *tecnopatías* puede decirse que son aquellos procesos que están estrictamente ligados a la profesión u oficio del trabajador, es decir, que están en relación con el elemento esencial del trabajo. Una causa repetida, lenta y duradera en la industria, determina una enfermedad profesional que es padecida a la vez por varios trabajadores.

Los expertos esperan que la prevención del ruido ambiental, hoy en día cuarta causa de contaminación en los países occidentales, tenga una respuesta similar a la que en los últimos años se ha producido en el ámbito profesional, pues la incidencia de la hipoacusia en los trabajadores españoles ha disminuido un 30%. Los costes económicos derivados de del ruido ambiental que se calcularon para 2005 en los países de la Unión Europea superaron los 300.000 euros.

Además, la Universidad de Ohio (EE.UU.) ha demostrado que la exposición durante años a ruidos intensos aumenta el riesgo de desarrollar un tipo de tumor benigno, el *neurinoma estatoacústico*, que puede producir pérdida de audición. Los dos tipos de ruido que aumentaban el riesgo de neurinoma acústico eran los que producían las máquinas (1,8 veces más) y la exposición a música (2,25 veces más). La duración en el tiempo del ruido también incrementaba el riesgo. (5 años expuesto a cualquier tipo de ruido lo aumenta 1,5 veces). El uso de protección en los oídos normaliza el riesgo de ese tumor.

No sólo en la audición, sino también en el aspecto psíquico, se manifiestan las consecuencias del exceso de ruido. No hemos de pensar en el *ruido efecto*, sino en su aspecto *nocivo*, tendiendo a buscar un equilibrio armónico entre el ruido total y su repercusión individual.

El exceso de ruido, no sólo en el mundo del trabajo, sino también en otros lugares externos ruidosos y a veces coetáneos de música estridente, alcohol o drogas, nos lleva a una excitación nerviosa como consecuencia de la búsqueda de un incentivo ante una latente frustración, impulso motivado por un estado de tensión que tiende a modificar la conducta del sujeto. Las

teorías reactivas ponen el acento sobre las estimulaciones ambientales.

MEDIDAS DE CONTROL EN LA UNIÓN EUROPEA Y EN ESPAÑA

Las preocupaciones por corregir estos problemas se extienden a nivel mundial, pero las concretaremos a nivel europeo: los diferentes estados, y sus comunidades o regiones que los conforman.

EL TRATAMIENTO DEL RUIDO EN LA UNIÓN EUROPEA

Cuando se crea la UE, se fija como objetivo primario promover un desarrollo cuantitativo de los países miembros.

En la reunión de París de octubre de 1972 se reconoce oficialmente que el crecimiento económico debía acompañarse de una mejora de la calidad de vida, así como de una protección del medio ambiente y los recursos naturales. Estos objetivos de la política ambiental comunitaria están contenidos y perfeccionados sucesivamente en los documentos siguientes:

- Declaración del Consejo de las Comunidades Europeas reunidas en el seno del Consejo de 22 de abril de 1973, referente a un programa de acción de las Comunidades Europeas en materia de Medio Ambiente.
- Resolución del Consejo de Comunidades Europeas y de los representantes de los gobiernos de los estados miembros de 17 de mayo de 1977, referente a la persecución y realización de una política y un programa de acción de las Comunidades en materia de medio ambiente.
- Resolución de las Comunidades Europeas y de los representantes de los gobiernos de los estados miembros reunidos en el seno del Consejo de 7 de febrero de 1983.

La política en materia ambiental se concreta mediante tres vías de actuación, siendo la promulgación de normativas (Reglamentos, Directivas, Decisiones y Recomendaciones) el mecanismo fundamental para la ejecución de la política ambiental.

El criterio generalizado de las políticas de lucha contra el ruido ambiental se basa en la disminución sonora en origen, es decir, en el diseño. La introducción en el Acta Única Europea de un capítulo sobre la política comunitaria

medioambiental supuso el reconocimiento, entre otros, de la adopción de una política de protección acústica con el fin de mantener una calidad de vida asequible. Es de señalar que ninguno de los tratados constituyentes de las Comunidades Europeas contienen disposiciones específicas relativas a una política medioambiental concreta.

Fue en octubre de 1972, con motivo de la primera ampliación comunitaria, cuando los Jefes de Estado y de Gobierno de los miembros convinieron que la Comunidad debería dotarse de nuevos objetivos, entre los cuales debería figurar una política activa de protección del Medio Ambiente. Se reconocía, de esta forma, que la expansión económica no constituía un fin en sí misma, y que era preciso corregir el desarrollo económico mediante consideraciones de calidad de vida. En la época de la génesis de la Comunidad Europea las consideraciones ambientales eran tratadas como algo superfluo y un lujo al que no se prestaba la menor importancia; lo cierto es que la situación siguiente, en el campo de la acústica, se deteriora de una forma alarmante. La política ambiental, tal como lo expresaba el Sr. Nenjes, a la sazón Vicepresidente de la Comisión, no es un lujo que se pueda poner en aplicación cuando las situaciones económicas son favorables y que se pueda dejar de aplicar cuando no lo son, sino que tiene que ser considerada como una política estructural situada en el corazón mismo del tejido de las políticas económicas y sociales de la Comunidad.

Las directivas comunitarias adoptadas hasta la fecha se refieren a la limitación de las emisiones sonoras en los focos productores de ruido. Fijan los límites de las emisiones sonoras permitidas para vehículos de cuatro ruedas, tractores agrícolas, motocicletas, máquinas de construcción aviones y aparatos domésticos.

Por otro lado, la Comisión estudiaba nuevas medidas que continuaran con la fijación de los límites de emisión sonora para productos específicos, y con la fijación de niveles de ruido ambiental. Asimismo, se pretende utilizar la vía de los gravámenes para favorecer los productos silenciosos, presionando así a los fabricantes para que elaboren productos menos ruidosos.

Directivas importantes de ese momento fueron:

- Directiva del Consejo 70/157 del 6 de febrero de 1970, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre el nivel sonoro admisible y el dispositivo de escape de los vehículos a motor.
- Directiva de la Comisión 73/350 de 7 de noviembre de 1973 por la que se adapta al progreso técnico la Directiva del Consejo, de 6 de febrero de 1970, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros, sobre el nivel sonoro admisible y el dispositivo de escape de vehículos a motor.
- Directiva del Consejo 77/212, de 8 de marzo de 1977, por la que se modifica la Directiva 70/157 relativa al nivel sonoro admisible y al dispositivo de escape de los vehículos a motor.
- Directiva del Consejo 77/311 de 29 de marzo de 1977, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros, sobre el nivel sonoro de los oídos de los conductores de diferentes vehículos.
- Directiva del Consejo 78/1015 de 23 de noviembre de 1978, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva 70/157 del Consejo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros, sobre el nivel sonoro admisible y el dispositivo de escape de vehículos a motor.
- Acta de Adhesión de Grecia de 28 de mayo de 1979, Anexo 1, capítulo X, punto 1.
- Directiva del Consejo 79/113 de 19 de diciembre de 1979 referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas a la determinación de la emisión sonora de las máquinas y materiales utilizados en las obras de construcción.
- Directiva de la Comisión 31/334 de 13 de abril de 1981, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva 70/157 del Consejo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros, sobre el nivel sonoro admisible y el dispositivo de escape de vehículos a motor.
- Directiva 81/1051 del Consejo, de 7 de diciembre de 1981, modificando la Directiva 79/113 del Consejo,

relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre la emisión de la maquinaria y materiales de obras.

- Directiva de la Comisión 84/372 de 3 de julio de 1984, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva 70/157 del Consejo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros, sobre el nivel sonoro admisible y el dispositivo de escape de vehículos a motor.
- Directiva de la Comisión 84/424 de 3 de septiembre de 1984, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva 70/157 del Consejo, relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros, sobre el nivel sonoro admisible y el dispositivo de escape de vehículos a motor.
- Directiva del Consejo 84/534 de 17 de septiembre de 1984, referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de las grúas torres.
- Directiva del Consejo 84/535 de 17 de septiembre de 1984, referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de los grupos electrógenos de soldadura.
- Directiva del Consejo 84/536 de 17 de septiembre de 1984, referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de los grupos electrógenos de potencia.
- Directiva del Consejo 84/537 de 17 de septiembre de 1984, referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de los trituradores de hormigón y martillos picadores de mano.
- Directiva del Consejo 84/538 de 17 de septiembre de 1984, referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de las cortadoras de césped.
- Acta de Adhesión de España y Portugal de 12 de junio de 1985. Anexo 1, capítulo 9.
- Directiva de la Comisión 85/406 de 11 de julio de 1985, por la que se

adapta al progreso técnico la Directiva 84/533 del Consejo, referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de los motocompresores.

- Directiva de la Comisión 85/408 de 11 de julio de 1985, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva del Consejo 84/536, referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de los grupos electrógenos de potencia.
- Directiva de la Comisión 85/497 de 11 de julio de 1985, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva del Consejo 84/535 referente a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros relativas al nivel de potencia acústica admisible de los grupos electrógenos de soldadura.
- Directiva del Consejo 87/56 de 18 de noviembre de 1986, por la que se modifica la Directiva del Consejo 78/1015 de 23 de noviembre de 1978, por la que se adapta al progreso técnico la Directiva 70/157 del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los estados miembros, sobre el nivel sonoro admisible y el dispositivo de escape de vehículos a motor.
- Directiva 85/594 de 1 de diciembre de 1986 relativa al ruido aéreo emitido por aparatos domésticos.
- Directiva del Consejo 86/662 relativa a la limitación de las emisiones sonoras de las palas hidráulicas, de las palas de cables, de las topadoras frontales, de las cargadoras y de las palas cargadoras.

REPERCUSIONES DEL ACTA ÚNICA EUROPEA

El Acta Única Europea prevé proseguir de dos maneras la política de Medio Ambiente a nivel comunitario. En primer lugar, se incluye en el tratado un capítulo específico sobre la política de Medio Ambiente, en el que se fijan los objetivos y principios de dicha política, en particular la necesidad de una acción preventiva que acompañe a las exigencias de protección y mejora de la calidad del medio ambiente, estableciendo además expresamente que las exigencias de medio

ambiente son un elemento constitutivo de las demás políticas comunitarias.

En la acepción objetiva (normativa) del ruido, dar un concepto legal es una tarea ardua y compleja. El ruido afecta a la persona, que es parte esencial de las relaciones jurídicas, puede producirle consecuencias psíquicas y patológicas, todo lo cual resulta regulado por el derecho. Las medidas preventivas, reguladoras y punitivas sobre la evolución del ruido en la persona y en la sociedad son reguladas por la norma jurídica.

La Resolución del Consejo de las Comunidades Europeas de 17 de mayo de 1977, relativa a la prevención y la ejecución de un apolítica y de un programa de acción de las comunidades europeas en materia de medio ambiente, define el ruido como *"un conjunto de sonidos que adquieren para el hombre un carácter afectivo desagradable y mas o menos inadmisibles, a causa, sobre todo, de las molestias, la fatiga, la perturbación y, en su caso, el dolor que producen"*. Las consecuencias jurídicas que pueden producir se desarrollan a través de otras directivas y resoluciones.

El ruido ambiental, causado por el tráfico y las actividades industriales y recreativas, constituye unos de los principales problemas medioambientales en Europa, y es el origen de un número cada vez mayor de quejas. No obstante, las acciones dirigidas a reducir el ruido ambiental han sido menos prioritarias que las destinadas a combatir otros tipos de contaminación, como por ejemplo la atmosférica o la del agua.

El quinto programa de política y actuación medioambiental de 1993 empezó a corregir esta situación, e incluyó una serie de objetivos básicos con respecto a la exposición al ruido que se debían alcanzar en el año 2000, mientras que la propuesta de revisión del quinto programa anunciaba el desarrollo de un programa de reducción del ruido con acciones destinadas al cumplimiento de estos objetivos.

El Libro Verde representó el primer paso para desarrollar dicho programa y aspira a estimular el debate público sobre el planteamiento futuro de la política sobre el ruido. Se tiene en cuenta la situación global del ruido y las medidas comunitarias y nacionales adoptadas hasta ahora y establece un marco de actuación para mejorar la información y su comparabilidad, así como para exa-

minar las opciones futuras para la reducción del ruido procedente de diversas fuentes.

Se ha calculado que alrededor del veinte por ciento de la población de la Unión, o sea, cerca de 80 millones de personas _hoy en día más, al aumentar a veinticinco países_ están expuestos a niveles de ruido que los científicos y los expertos sanitarios consideran inaceptables, niveles en los que la mayoría de las personas se sienten incómodas, el sueño se ve perturbado y se padecen efectos nocivos para la salud. Otro porcentaje de ciudadanos viven en las llamadas "zonas grises", en las que los niveles de ruido son tales que causan una molestia importante durante el día.

La cuestión de los costes exteriores del ruido para la sociedad, particularmente el ruido de los transportes, se ha examinado en una serie de estudios muy variados. El Libro Verde de la Comisión "*Fijación justa y eficiente de los precios de los transportes*" utilizó la estimación inferior del 0,2% del PIB.

Durante más de veinte años la política medioambiental comunitaria del ruido ha consistido fundamentalmente en la legislación que establecía niveles máximos de emisión sonora para vehículos, aeronaves y máquinas con el objetivo de un mercado único, o en aplicar acuerdos internacionales en el caso de las aeronaves, junto con procedimientos de certificación para garantizar que los nuevos vehículos y equipos cumplen, en el momento de la fabricación, los límites de ruido establecidos en las directivas. Gracias a esta legislación y al avance tecnológico se ha conseguido una reducción significativa del ruido de procedencia individual. Por ejemplo, el ruido de los automóviles particulares ha sido reducido en un 85% desde 1970 y el ruido de los camiones en un 90%. Del mismo modo, el ruido de los aviones modernos en los aeropuertos ha sido reducido nueve veces, si se compara con el de un avión con la tecnología de los años 70. Sin embargo, los datos de los últimos quince años no muestran mejoras significativas en el nivel de exposición al ruido ambiental, especialmente por lo que se refiere al tráfico rodado.

El crecimiento y la expansión del tráfico en el espacio y en el tiempo y el desarrollo de las actividades de ocio y turismo han anulado parcialmente los

efectos de los avances tecnológicos. Las previsiones de crecimiento del tráfico rodado y del tráfico aéreo y el desarrollo de los trenes de alta velocidad podrían exacerbar el problema del ruido. En el caso de los vehículos de motor también son importantes otros factores, por ejemplo, el predominio del ruido producido por los neumáticos a partir de velocidades bastante bajas (50 km/h) y la ausencia de procedimientos regulares de inspección y mantenimiento con respecto a la emisión de ruidos.

Para algunas fuentes de ruido, tales como los ferrocarriles y una amplia variedad de equipos ruidosos que se utilizan al aire libre, no existen normas comunitarias o internacionales que establezcan límites para las emisiones. Varios Estados miembros están elaborando legislación nacional para estos productos, que podría ser causa de problemas para el funcionamiento del mercado único.

La mayor parte de los Estados miembros han adoptado normas o recomendaciones que establecen límites de emisión para la exposición al ruido en zonas sensibles. A menudo, estas medidas están integradas en leyes nacionales de reducción de los ruidos y se aplican en los planes de aprovechamiento del suelo, especialmente en el desarrollo de nuevas infraestructuras. Un estudio realizado para la Comisión demuestra la existencia de un considerable grado de convergencia entre Estados miembros por lo que respecta al establecimiento de criterios de calidad de este tipo para los ruidos del tráfico rodado, ferroviario y el ruido industrial. La situación de los índices de ruido de las aeronaves y los respectivos niveles de exposición es más divergente.

Se pregona un nuevo marco para la política de lucha contra el ruido. Habida cuenta de la escasa información sobre la exposición al ruido y los defectos observados en el análisis de las medidas políticas existentes, la Comisión cree necesario cambiar el planteamiento global si se desea tener éxito en la política de reducción del ruido. Para ello es necesario un nuevo marco basado en la responsabilidad compartida, lo que implica establecer objetivos, controlar los progresos conseguidos y adoptar medidas para mejorar la exactitud y la estandarización de los datos con objeto

de que las diversas acciones resulten más coherentes.

La naturaleza local de los problemas del ruido no significa que todas las medidas deban adoptarse a nivel local, puesto que, por ejemplo, las fuentes de ruido ambiental no son generalmente de origen local. Sin embargo, la eficacia de la acción depende mucho de la aplicación de políticas locales y nacionales enérgicas, que deben aproximarse a las decisiones que se adopten a nivel comunitario. En este contexto, hay un margen para la cooperación a través de la Comunidad en términos de mejora de la calidad de los datos y de comparabilidad de la información y, además, la Comunidad podría facilitar el intercambio de experiencias relacionadas con la reducción del ruido entre Estados miembros. El ámbito principal de participación de la Comunidad seguirá estando relacionado con la reducción del ruido de los productos. En este punto, la Comisión tratará de ampliar la variedad de instrumentos aplicados y prestará una atención particular al potencial de los instrumentos económicos, cuya utilización hasta ahora no ha sido habitual para la reducción de los ruidos.

El nuevo marco propuesto esboza las opciones en términos de acciones futuras:

1. Una propuesta de Directiva que prevé la armonización de los métodos de evaluación de la exposición al ruido y el intercambio mutuo de información. La propuesta podría incluir recomendaciones sobre la elaboración de mapas de ruido y el suministro de información al público sobre la exposición al ruido. En una segunda etapa, se consideraría la posibilidad de establecer valores objetivo y la obligación de tomar medidas para alcanzar los objetivos.
2. La siguiente fase de actuación para reducir el ruido tenderá a modificar la legislación comunitaria sobre los controles técnicos con objeto de incluir el ruido y fomentar las superficies de bajo nivel de ruido a través de la financiación comunitaria. La Comisión investigará la posibilidad de introducir normas legislativas que establezcan valores límite para las emisiones, negociar acuerdos sobre

objetivos en términos de emisiones y crear instrumentos económicos

En el transporte aéreo y ferroviario, la Comisión está estudiando la actuación sobre instrumentos técnicos y económicos para conseguir un menor nivel de ruido, así como contribuir a medidas locales tales como la planificación territorial. Se prevé una directiva específica y, en un futuro próximo, la presentación de un documento de consulta sobre la reducción de los valores de emisión.

Se pensaba en la posibilidad de que la Comisión crease una Directiva marco que abarcara todas las anteriores. Se persigue el requisito de etiquetar todos los equipos con una garantía de un determinado nivel de ruido. Se proponía establecer valores límites solamente para el equipo que ya dispone de legislación sobre el ruido y para una serie limitada de equipo altamente ruidoso.

Muchos europeos consideran el ruido ambiental, causado por el tráfico y las actividades industriales y recreativas, como su principal problema ambiental local, especialmente en las zonas urbanas. Se ha calculado que alrededor del 20% de los habitantes de Europa occidental están expuestos a niveles de ruido que los científicos y los profesionales de la salud consideran inaceptables, que molestan a la mayor parte de las personas, que perturban seriamente el sueño y que, incluso, se teme provoquen efectos nocivos en los sistemas cardiovasculares y psicofisiológicos. El número creciente de quejas de la población relacionadas con el ruido es una prueba de que el interés de los ciudadanos es cada vez mayor. Ya en 1995 se mostró que el ruido era el quinto ámbito por orden de importancia de quejas relacionadas con el medio ambiente local. Existía un aumento significativo de la voluntad de la opinión pública de tomar medidas para reducir el ruido.

Las medidas de la Comunidad Europea para abordar los problemas del ruido ambiental ya existen desde hace más de veinticinco años. Los Estados miembros han aplicado una serie de reglamentaciones suplementarias y otras medidas destinadas a reducir los problemas del ruido ambiental y, aunque existen algunas pruebas que demuestran que los niveles de ruido se han reducido en los llamados "puntos negros", datos recientes muestran que el problema del ruido en general empe-

ora y que el número de personas que vive en las llamadas "zonas grises" va aumentando. Se han provocado altos niveles de exposición al ruido, cada vez mayor en el espacio y en el tiempo, y es en parte la causa de este empeoramiento en este contexto agresivo.

Por regla general, las acciones comunitarias habían sido menos prioritarias que las aplicadas para solucionar otros problemas, tales como la contaminación atmosférica y del agua, a pesar de que las encuestas de opinión muestran que el ruido se considera una de las principales causas de la disminución de la calidad de vida, ya que no se le puede considerar catastrófico, sino insidioso.

En cuanto a la Comunidad, la escasa prioridad que se le daba al ruido se producía porque el ruido es fundamentalmente un problema local, que adopta formas muy variadas en las diferentes partes de la Comunidad en cuanto a la aceptación del problema. No obstante, el origen de muchas de las causas del ruido ambiental no es local. Ahora bien, además de la dimensión local de los problemas del ruido ambiental, existe un consenso a nivel internacional sobre los niveles de inaceptabilidad a los cuales la población no debe estar expuesta para proteger la salud y la calidad de vida.

Con vistas al año 2000, el Quinto programa enumeraba varias medidas de aplicación bajo la responsabilidad de los diversos actores, dependiendo de sus responsabilidades y competencias, que incluyen cuestiones relacionadas con la información, la tecnología, la planificación, la economía y la educación. Posteriormente en años sucesivos se sigue la misma tendencia progresiva recogida en el Libro Verde de la Comisión Europea, dado en Bruselas en 1996.

Se va abordando el ruido como problema ambiental y, por lo tanto, no trata directamente el problema del control del ruido en los lugares de trabajo, para el que existe normativa específica. Además, no trata el ruido de "vecindad". En esta materia podrían ser relevantes en términos de soluciones técnicas las disposiciones de la Directiva 89/106/CEE. No obstante, la mayor parte de las soluciones para este ruido "social" son de carácter educativo y generalmente se regulan a nivel local.

Se analizan las relaciones dosis-efecto, en virtud de las cuales un determinado porcentaje de la población molesta

es relacionado con un nivel de exposición al ruido dado. La relación dosis-efecto dependerá de la fuente de ruido en cuestión y debería permitir comparar la molestia causada por las diferentes fuentes de ruido. Otro objetivo es analizar los efectos acumulativos de la exposición a las diferentes fuentes de ruido.

Durante más de veinte años, la política del ruido ambiental comunitaria ha consistido básicamente en la legislación que fijaba niveles sonoros máximos, con tendencia a cumplir objetivos unificadores.

Los tipos de medidas que podrían ser incluidas en una propuesta de directiva son:

- El establecimiento de un índice comunitario común de exposición al ruido para garantizar que los datos sobre la exposición al ruido ambiental se presentan utilizando siempre las mismas unidades de medición del ruido.
- Disposiciones para el establecimiento y la utilización de métodos armonizados de previsión y medición para evaluar el ruido ambiental de las diferentes categorías de fuentes de ruido.

El problema del ruido es complejo y las medidas de reducción del ruido deben inscribirse en un contexto a largo plazo. Por consiguiente, uno de los objetivos del presente documento es abundar en los esfuerzos realizados en otros ámbitos para que la reducción del ruido tenga una mayor prioridad en la elaboración de la política medioambiental.

Los efectos del ruido repercuten, como hemos señalado, en el organismo. Las perturbaciones del sueño empiezan con niveles de ruido de 30 dB(A) en ruido continuo junto al oído. En situaciones especiales, incluso niveles más bajos pueden perturbar el sueño. Sin embargo, el parámetro más importante de exposición al ruido que perturba el sueño es el nivel de máxima exposición, lo que demuestra la importancia de evitar el ruido durante la noche. De una serie de estudios se desprende la conclusión general que para garantizar el sueño es necesario que los niveles máximos de presión acústica no excedan los 45 dB(A). Estudios realizados muestran que se produce irritabilidad o síntomas tales como cansancio, dolor de cabeza y problemas de estómago

cuando el tráfico nocturno es denso y se superan los valores recomendados.

En cuanto a los efectos no auditivos del ruido, se ha escrito mucho sobre ellos, principalmente los de tipo psicofisiológicos. Los más importantes se manifiestan a través de tensiones fisiológicas y, particularmente a más altos niveles, de reacciones cardiovasculares. Pero también se han observado y estudiado efectos en la salud mental e influencias en el rendimiento y la productividad. En términos generales, los conocimientos actuales permiten llegar a la conclusión de que la exposición al ruido ambiental actúa como fuente de tensión sobre la salud, que puede medirse en términos de, por ejemplo, presión arterial, ritmo cardíaco, vasoconstricción, niveles de segregación endocrina y porcentajes de admisión en hospitales mentales.

Los niveles del ruido que se observan frecuentemente en calles, jardines y balcones, interfieren en la conversación, que queda afectada a partir del momento en que el nivel de ruido alcanza 70 dB (A).

Un problema menos específico del ruido ambiental, pero no por ello menos grave, es que simplemente perturba y molesta a las personas. La sensación de molestia resulta no sólo de la alteración del sueño y de la interferencia en la comunicación, sino también de la sensación menos definida de perturbar y afectar toda clases de actividades, así como los períodos de descanso.

Dado el carácter subjetivo de la molestia, su evaluación debe llevarse a cabo utilizando técnicas de análisis, como por ejemplo, los cuestionarios. Los estudios realizados hasta la fecha muestran la importancia del ruido del tráfico como factor de molestia para la población en general.

Hay normas de emisión definidas por los Gobiernos que consisten en valores límite de las emisiones que se aplican a fuentes individuales que se incluyen en procedimientos de homologación para garantizar que los nuevos productos cumplen en el momento de su fabricación los límites establecidos en términos de ruido. Existen también normas para las inmisiones, que se basan en criterios de calidad acústica o en valores de orientación para la exposición al ruido que deban aplicarse a situaciones especifi-

cas y que normalmente se incorporan a los procedimientos de planificación.

Los procedimientos de planificación territorial son uno de los medios de aplicación práctica de los reglamentos sobre las inmisiones y constituyen un instrumento fundamental para la reducción del ruido.

El ruido es uno de los elementos a tener en cuenta en las declaraciones de carácter ambiental que deban efectuarse sobre cualquier política que requiera una evaluación del impacto medioambiental. En la Directiva 2002/49/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de junio de 2002, sobre evaluación y gestión del ruido ambiental, se estudia este problema.

Existen indicadores de ruido y métodos de evaluación. *Lden* es un indicador del nivel de ruido global durante el día, la tarde y la noche, utilizado para determinar la molestia vinculada a la exposición al ruido; *Lnight* es un indicador del nivel sonoro durante la noche que determina las alteraciones del sueño. Los indicadores de ruido *Lden* y *Lnight* se utilizan en la elaboración de mapas de ruido estratégicos.

Los valores de estos indicadores se definen utilizando los métodos de evaluación previstos en el Anexo II de la Directiva. La Comisión fijará los métodos comunes de evaluación para la determinación de *Lden* y *Lnight*. Hasta entonces, los Estados miembros pueden utilizar sus propios métodos de determinación de los indicadores comunes, siempre que tales métodos sean conformes a lo previsto en el Anexo II.

En el Anexo III se introducirán relaciones dosis-efecto con motivo de revisiones futuras con objeto de permitir evaluar los efectos del ruido sobre la población.

Se fijaba la fecha del 18 de julio de 2005 para que los Estados miembros deberán comunicaran a la Comisión informaciones relativas a los valores límite pertinentes, vigentes o previstos, expresados en *Lden* o *Lnight* y, llegado el caso, en *Lday* y *Levening* respecto al ruido. Cada cinco años, los Estados miembros deben informar a la Comisión, y se deberán elaborar mapas estratégicos de ruido

Otras iniciativas de la Unión relativas a este problema son:

- Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo de 10 de marzo de 2004, sobre las medidas comunitarias vigentes en relación a las fuentes de ruido ambiental, de conformidad con el apartado 1 del art. 10 de la Directiva 2002/49/CE sobre evaluación y gestión del ruido ambiental.
- Recomendaciones de la Comisión, de 6 de agosto de 2003, relativa a las orientaciones sobre los métodos de cálculo provisionales revisados para el ruido.

LA SITUACION LEGISLATIVA ACTUAL EN ESPAÑA

a) La distribución de las competencias.

Hemos de distinguir las competencias propiamente legislativas y las administrativas o de gestión que, en definitiva, surgen de las primeras, como consecuencia de que toda administración pública ha de actuar con sometimiento pleno a la Ley y al Derecho, principio constitucional recogido en el art. 103 de nuestro texto fundamental. Con la organización territorial del Estado español, consagrada en el art. 137 de la Constitución, enlaza directamente el art. 149.1 que, al establecer las competencias exclusivas del Estado, prevé en su apartado 23 como tal la legislación básica sobre protección del medio ambiente, sin perjuicio de las facultades de las comunidades autónomas de establecer normas adicionales de protección. Sin embargo, es evidente que en la regulación del ruido inciden diferentes sectores interesados como la industria, la edificación, etc. Es de competencia exclusiva estatal las bases y coordinación de la planificación de la actividad económica, previéndose la posibilidad de llevar a cabo la misma mediante la ley, con los objetivos señalados en el art. 131, en colaboración con las comunidades autónomas y otras entidades. Se crea un cuadro ambicioso de responsabilidades que lamentablemente no se pone en marcha por razones en su mayor parte imputables a la propia Administración.

En el momento de la adhesión de España a las comunidades europeas, autorizada por la Ley Orgánica 10/85 de 2 de agosto, contrastaba la insuficiente legislación sobre este tema con el gran acervo comunitario en vigor en el momento de la adhesión, lo que justifi-

có la Ley 47/85, de 27 de diciembre, de Bases de delegación al Gobierno para la aplicación del derecho de las comunidades sobre las materias reguladas por las leyes incluidas en el anexo, a fin de adecuarlas al ordenamiento jurídico comunitario en tanto resultasen afectadas por el mismo, y sobre materias objeto de normas comunitarias, vigentes el 6 de noviembre de 1985, que exigiese desarrollo por ley y no se encontrasen reguladas. En el anexo citado no figura directiva u otra norma de derecho comunitario que afecte al ruido; no obstante, la adaptación se fue haciendo en los años siguientes.

La Constitución define un órgano originario que tiene asignado el poder legislativo, las Cortes Generales, y junto al poder legislativo general del Estado, de acuerdo con el principio de autonomía, se prevé la posibilidad de poderes territoriales, poderes en definitiva derivados en cuanto que exige el dictado ulterior de los Estatutos de Autonomía que concretan el cuadro dispositivo de la Constitución. Así resulta inequívocamente de tenor literal del art. 137 de la Constitución, que inicia el fundamental Título VIII relativo a la organización territorial del Estado, según el cual *"el Estado se organiza territorialmente en municipios, provincias y Comunidades Autónomas. Todas estas entidades gozan de autonomía para la gestión de sus respectivos intereses"*.

Teniendo en cuenta que con autonomía nos estamos refiriendo a la producción de normas jurídicas, el marco constitucional obligado para la delimitación de competencias se encuentra en el art. 148.1, con arreglo al cual las Comunidades Autónomas podrán asumir competencias de gestión en materia de protección del medio ambiente. Gestión que comprende no sólo la mera administrativa, sino también la posibilidad de adoptar normas jurídicas, incluso con rango de ley, en su caso, como se deduce de la conjunción de esta competencia autonómica con la exclusivamente estatal, a que se refiere el art. 194.1.23 que prevé la facultad de las comunidades autónomas de establecer "normas" adicionales de protección. Nos encontramos, en definitiva, ante un supuesto de competencia compartida entre Estado y Comunidad Autónoma.

Las competencias propiamente administrativas que ejercen las comunidades

autónomas relacionadas con el tema del ruido son, en esencia, aquellas que en el Reglamento de Actividades Molestas, Insalubres, Nocivas y Peligrosas, de 16 de noviembre de 1961, se encontraban reguladas.

En la delimitación de las competencias municipales en materia de ruido, nos encontramos, por un lado, la Constitución en sus artículos 13 y 140, para la gestión de los intereses propiamente municipales, cuya concreción no siempre resulta fácil, y por otro la creación de una ley básica sobre protección del medio ambiente.

El ejercicio de la competencia genérica faculta a los ayuntamientos para intervenir en la actividad de los administrados, en funciones de policía, seguridad o salubridad ciudadanas, con el fin de reestablecerlas o conservarlas, y en el orden de urbanismo, para velar por el cumplimiento de los planes de ordenación aprobados.

Los medios previstos para la intervención son: ordenanzas, reglamentos, sometimientos a previa licencia y órdenes individuales de mandato. Con todos ellos, considerados conjuntamente, obtenemos los medios de competencia municipal en materia de ruido.

El texto refundido de la Ley del Suelo aprobado por decreto el 9 de abril de 1976 recogía la ordenación de los distintos planes de urbanismo. La legislación sobre ésta materia está regulada posteriormente en la Ley 8/90 de 25 de julio y Texto Refundido de 26 de junio de 1992, y posteriormente por la Ley 6/1998, de 13 de abril, sobre régimen del suelo y valoraciones. El actual Ministerio de la Vivienda está elaborando un nuevo anteproyecto de Ley del Suelo, que incide en la valoración y calificación del suelo, y que podría entrar en vigor durante esa legislatura.

La protección contra el ruido, ¿es materia sanitaria o medioambiental? La polémica resurgió cuando se concedió a los ayuntamientos la competencia sobre el control de ruidos y vibraciones en la Ley General de Sanidad (14/1986, de 25 de abril). El ruido, en sus consecuencias sobre la persona, abarca a la materia sanitaria, pero en cuanto a su sensación general es materia ambiental.

Según los estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), España es el segundo país más ruidoso del mundo después de Japón.

En las últimas décadas, los niveles de ruido han crecido de forma desproporcionada y se calcula que unos 9 millones de españoles soportan unos niveles medios de ruido superiores al límite de tolerancia, establecido en 65 decibelios (dB).

b) Medidas legislativas en España.

Siendo España uno de los países más ruidosos, se ha afrontado esta agresión ambiental con gran tolerancia por parte de las autoridades públicas. Ahora bien, no hay que olvidar, como en otras conductas delictivas ambientales, que el papel vigilante debe ser de las administraciones, y que sólo cuando surjan graves daños deberá darse la intervención penal.

En base al art. 45 de la Constitución se impone la protección jurídico-penal del medio ambiente. Este precepto vemos que ha recogido, entre otros, las consecuencias del ruido. En el XII Congreso Internacional de Derecho Penal se aprobó una recomendación en la que se establece que la función de la norma penal tiende a reforzar el cumplimiento de las normas administrativas.

El Código Penal de 23 de noviembre de 1995 (Ley Orgánica 10/1995 de 23 de noviembre), en su capítulo III, título XVI del libro II, bajo la rúbrica *"De los delitos contra los recursos naturales y el medio ambiente"* establece un artículo básico, el 325, en el que define delito ecológico como *"el que, contraviniendo las leyes u otras disposiciones de carácter general, protectoras del medio ambiente, provoque o realice directa o indirectamente [...] ruidos y vibraciones [...]"*, y castiga con pena de prisión de 6 meses a 4 años; más multa de 8 a 24 meses, más inhabilitación especial de 1 a 3 años, añadiendo que *"si el riesgo de grave perjuicio fuere para la salud de las personas, la pena de prisión se impondrá en mitad superior"*.

Como delito cualificado, el art. 326 impone penas superiores cuando la conducta descrita se cometa concurriendo alguna de las siguientes circunstancias:

- Cuando se hubieran desobedecido las órdenes expresas de la autoridad administrativa.
- Cuando se haya falseado u ocultado información sobre los aspectos ambientales de la misma.
- Cuando se haya obstaculizado la actividad de la administración.

Según el art. 327, se recoge la capacidad de un juez o tribunal para acordar las medidas previstas en el apartado a) o c) del artículo 129, regulando las consecuencias accesorias del delito, y que entre ellas se encuentra la clausura de un local cerrado (empresa) que infrinja la normativa. Las penas son: si hay delito calificado de dolo, prisión mas multa e inhabilitación; y si es culpa calificada de imprudencia grave, serán las penas inferiores en grado.

El 18 de noviembre de 2003 se publicó la nueva Ley del Ruido (37/2003 de 17 de noviembre) en aplicación de una Directiva de 2002, con el objeto de prevenir, vigilar y reducir la contaminación acústica, para evitar y reducir los daños que puedan derivarse de la salud humana, los bienes o el medio ambiente. Esta Ley proporciona el marco legislativo para tratar el problema del ruido. En la misma se establecen distintos tipos de áreas acústicas y se prevén unos objetivos de calidad acústica, así como valores límites de inmisión y emisión definidos por el Gobierno.

Pero esta normativa ya ha ido evolucionando. A mediados de diciembre de 2005, sin ir más lejos, se aprobó un Real Decreto para desarrollar la Ley del Ruido que, entre otras cosas:

- Obliga a establecer mapas de ruido homogéneos en determinados enclaves, donde se supone que el riesgo de contaminación acústica es mayor.
- Desarrolla conceptos del ruido ambiental y sus efectos y molestias sobre la población.
- Articula medidas para evitar los efectos del ruido ambiental en los ciudadanos y establece cómo se debe informar en éste problema

En OCU-Salud nº 63 (enero de 2006) se publicó un artículo en el que, refiriéndose a la futura Ley del Ruido, se señala la necesidad de establecer la obligatoriedad de elaborar los mapas de ruido que permiten determinar la exposición de la población a este tipo de contaminación ambiental.

El Ministerio de Medio Ambiente presentó a primeros de junio de 2006 el proyecto de Reglamento para aplicación de la Ley del Ruido, que va más allá de la transposición de la Directiva Comunitaria 2002/49/CE. Este Reglamento viene a completar la Ley de Ruido

37/2003 y el Real Decreto 1513/2005 que tenían por finalidad abordar un tratamiento generalizado de la contaminación acústica, con especial atención a la actuación preventiva, la planificación acústica en la ordenación territorial y la incorporación de los conceptos de evaluación y gestión del ruido ambiental. Esta nueva norma tiene como objetivo básico asegurar unos mínimos comunes de calidad acústica en el ámbito estatal. También prevé la elaboración de mapas estratégicos del ruido que permitirán evaluar globalmente la exposición al ruido de una determinada zona, teniendo en cuenta las actividades económicas que se desarrollan, así como criterios de densidad de población y proximidad.

Los primeros capítulos de la normativa establecen los índices del ruido y de vibraciones aplicables para la evaluación de los objetivos de calidad acústica en los distintos periodos temporales (se fijan tres diarios). También establece los criterios mínimos para la asignación de un sector del territorio a un determinado tipo de área acústica. Según el Reglamento, en la planificación general territorial y en el planeamiento urbanístico se deberá incluir la zonificación acústica del territorio en áreas acústicas de acuerdo con lo fijado en la Ley. Las áreas acústicas se clasificarán, en atención al uso predominante del suelo, en los tipos que determinen las comunidades autónomas. El Reglamento fija unos mínimos: industrial, residencial, sanitario, docente, uso recreativo y terciario, afectados por sistemas generales de infraestructuras y espacios naturales protegidos.

El Reglamento contempla también aquellas situaciones de edificaciones localizadas en áreas urbanísticamente consolidadas en las que no se cumplen los objetivos de calidad acústica fijadas. Pare ello se establece como objetivo de calidad la mejora acústica progresiva del medio ambiente hasta alcanzar los valores fijados mediante la aplicación de planes zonales específicos, que permitan la adopción de medidas correctoras.

La delimitación de las áreas acústicas queda sujeta a revisión periódica, que deberá realizarse, como máximo, cada diez años desde la fecha de su aprobación. Como objetivo de calidad acústica, también se fijan unos valores límite para

la no superación en el espacio interior de las edificaciones destinadas a vivienda, usos residenciales, hospitalarios, educativos o culturales, de los correspondientes valores de los índices de inmisión de ruido y de vibraciones establecidos.

En el capítulo V se regula el control de las emisiones de los diferentes emisores acústicos, incluidos los vehículos de motor; mientras, en el Anexo III se fijan los valores límites de inmisión de ruido aplicables a las infraestructuras viarias, ferroviarias y aeroportuarias, así como a las infraestructuras portuarias y actividades.

Se prevé que a la entrada en vigor de este Reglamento se habrán identificado los grandes ejes viarios cuyo tráfico supere los seis millones de vehículos al año, los grandes ejes ferroviarios cuyo tráfico supere los 60.000 trenes al año, los grandes aeropuertos, y las aglomeraciones de más de 250.000 habitantes, y su delimitación territorial.

Un primer avance de los mapas del ruido puede ser ya consultado en la página web del Centro de Estudios y Experimentación de Obras Públicas (CEDEX) <http://www.cedex.es/egra/>. Estos mapas aportan la metodología y los criterios que orientarán las políticas que apliquen las CC.AA. y las administraciones locales en materia de planificación urbanística en relación a la contaminación.

Una vez aprobados los mapas del ruido se elaborarán los correspondientes planes de acción dirigidos a solucionar en el territorio afectado las cuestiones relativas al ruido. La nueva norma va a establecer los requisitos mínimos que deben considerarse en la elaboración de los planes de acción, para lo que se fija un plazo de un año tras la aprobación de los correspondientes mapas de ruido. Estos planes contendrán medidas concretas y determinarán acciones prioritarias a realizar en caso de superación de los valores límite o de aquellos otros criterios que se estimen adecuados.

Además, el Ministerio de Medio Ambiente prepara el anteproyecto de Ley de Calidad del Aire y Protección de la Atmósfera por la que las ciudades de +500.000 habitantes deberán aprobar planes para reducir los niveles de contaminación atmosférica, concepto que por supuesto incluye la contaminación acústica. La ley sustituirá a la vigente

desde 1972 y prevé medidas económicas, financieras y fiscales para favorecer la prevención y reducción de la contaminación, e incluye un régimen sancionador de hasta 2 millones de euros. También prevé que, cuando se superen determinados límites se puedan suprimir actividades contaminantes, como el tráfico automovilístico. Se apunta además la posibilidad de que en el futuro se cree un sistema de comercio de derechos de emisión para algunos de los 14 contaminantes controlados, similar al comercio ya existente de dióxido de carbono previsto en el Protocolo de Kioto de lucha contra el cambio climático. Ese régimen posibilitaría que las empresas más contaminantes compraran derechos a otras más limpias, para fomentar la instalación de tecnologías menos contaminantes.

Otra normativa importante que se ha aprobado en 2006 es el Real Decreto 286/2006, de 10 de marzo, sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición al ruido. (BOE 11 de marzo de 2006).

En la Comunidad Autónoma de Aragón, todos los municipios deberán evaluar y corregir sus excesos de ruido.

La ley autonómica de contaminación acústica obligará a cumplir unos objetivos mínimos según el uso del suelo. Allí donde no se alcancen, será obligatorio crear mapas de ruido, planes para reducirlo y zonas de servidumbre.

La futura ley contempla límites sonoros más estrictos dentro de las viviendas. El máximo en dormitorios será de 27 decibelios, un nivel similar al que se da en el campo. Se busca como finalidad la homogeneización y coordinación.

El Director General de Calidad Ambiental soslaya la disposición de Medio Ambiente en ayudar a los ayuntamientos y las comarcas en aquellas tareas a las que no pueden llegar por falta de medios. Además, la futura normativa establece, en una disposición adicional, que la Comunidad Autónoma puede determinar "cuantas tasas sean pertinentes" por la prestación de los servicios de Inspección y Control que se realicen para verificar el cumplimiento de esta legislación. Asimismo, ayuntamientos y Diputación General de Aragón podrían establecer ayudas para prevención.

Además:

- La Red Natural de Aragón tendrá paisajes sonoros.

- Las emisiones de ruido podrían crear planes de autocontrol.

- Las nuevas edificaciones se registrarán por el código técnico.

La Dirección General de Calidad Ambiental encargó la redacción del borrador de la Ley del Ruido hace dos años. Desde entonces, ha habido un largo proceso de elaboración técnica y son de considerar las aportaciones de los 250 colectivos y asociaciones que participaron en un primer proceso de información pública. La parte técnica del anteproyecto corresponde al Grupo de Vibroacústica de la Universidad de Zaragoza, dirigido por Francisco Martínez.

ALGUNOS EJEMPLOS JURISPRUDENCIALES

La sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Aragón (Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Tercera) dictada por los magistrados D. Luis Fernández Álvarez, D. Luis Ignacio Pastor Eixarch y D. Manuel Serrano Bonafonte el 14 de diciembre de 2005, condena al Ayuntamiento de Zaragoza a indemnizar con 18.000 euros a una vecina del Casco Histórico por las molestias que ha soportado durante años por el ruido de los bares situados en los bajos de su casa. En su fallo, el TSJA atribuye al Ayuntamiento una acción de "responsabilidad patrimonial" por las lesiones continuadas que la mujer ha sufrido, y que han afectado a su derecho al descanso. De hecho, recuerda que la afectada sufre migrañas de origen vascular y que el ruido ha dificultado el inicio del sueño, e incluso lo ha interrumpido en ocasiones.

Para apoyar su decisión, el Tribunal hace referencia a 38 mediciones del ruido realizadas en casa de la afectada entre noviembre de 1997 y abril de 2002, y en las que se sobrepasa hasta en 6,6 decibelios los límites fijados en la ordenanza municipal.

El TSJA recuerda que el poder público está llamado a proteger y a actuar con la debida diligencia frente a la contaminación acústica que supere lo permitido, "adoptando las medidas precisas para la

efectiva y real corrección de ésta, dentro de su ámbito legal".

La sentencia señala que "en el contexto de de la realidad social actual, la lesión de la tranquilidad de los vecinos por exposición a ruidos excesivos no supone, ciertamente, un aspecto que pueda considerarse poco importante". Y añade: "basta con recordar la importancia que la jurisprudencia constitucional y europea de derechos humanos atribuyen al problema", mencionando diferentes sentencias dictadas por el Tribunal Europeo de Derechos Humanos por el tema de la contaminación acústica.

De manera similar, otra sentencia del Tribunal Superior de Justicia de Aragón (Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Tercera) dictada por los magistrados D. Luis Fernández Álvarez, D. Luis Ignacio Pastor Eixarch y D. Manuel Serrano Bonafonte el 21 de diciembre de 2005, condena al Ayuntamiento de Zaragoza a indemnizar a otra afectada con 24.040,48 euros, y a que "mantenga un control constante y corrija las eventuales molestias que puedan producirse como consecuencia de una actuación de los establecimientos a que se refiere el recurso".

Todos los municipios de Aragón deberán evaluar y corregir sus excesos de ruido.

La ley autonómica de contaminación acústica obligará a cumplir unos objetivos mínimos según el uso del suelo. Allí donde no se alcancen, será obligatorio crear mapas de ruido, planes para reducirlo y zonas de servidumbre.

La futura ley contempla límites sonoros más estrictos dentro de las viviendas. El máximo en dormitorios será de 27 decibelios, un nivel similar al que se da en el campo. Se busca como finalidad la homogeneización y coordinación.

El Director General de Calidad Ambiental soslaya la disposición de Medio Ambiente en ayudar a los ayuntamientos y las comarcas en aquellas tareas a las que no pueden llegar por falta de medios. Además, la futura normativa establece, en una disposición adicional, que la Comunidad Autónoma puede determinar "cuantas tasas sean pertinentes" por la prestación de los servicios de Inspección y Control que se realicen para verificar el cumplimiento de esta legislación. Asimismo ayuntamientos y Diputación

General de Aragón podrían establecer ayudas para prevención.

Además:

- La Red Natural de Aragón tendrá paisajes sonoros.
- Las emisiones de ruido podrían crear planes de autocontrol.
- Las nuevas edificaciones se registrarán por el código técnico.

La Dirección General de Calidad Ambiental encargó la redacción del borrador de la Ley del Ruido hace dos años. Desde entonces, ha habido un largo proceso de elaboración técnica y son de considerar las aportaciones de los 250 colectivos y asociaciones que participaron en un primer proceso de información pública. La parte técnica del anteproyecto corresponde al Grupo de Vibroacústica de la Universidad de Zaragoza, dirigido por Francisco Martínez.

CONSIDERACIONES FINALES.

El ruido es más variable en toda su evolución agresiva, a lo largo del tiem-

po y de los cambios bruscos de las técnicas modernas. Por este motivo, su agresión es más solapada, aunque medible y susceptible de que las legislaciones intenten clarificar la medida de frecuencias e intensidades, evaluando las diferentes manifestaciones clínicas y ambiente-sociales que su exceso produce.

No es una tarea fácil dada la situación actual. Desgraciadamente, el hombre está asistiendo en rebeldía individual a su deterioro, sin importarle el objetivo social que supone nuestro entorno; sin embargo, debemos luchar para contrarrestar este efecto nocivo que afecta a nuestra supervivencia.

Como muestra de esta lucha vemos que en nuestra Comunidad se está preparando una nueva Ley del Ruido y otras Comunidades, como Andalucía, Extremadura, Galicia, Madrid y Valencia ya siguen esta tendencia. Son novedosos los dos textos publicados en el mes de julio, la Ley 27/2006 (BOE 19 de julio

2006) y la Ley 7/2006 de 22 de julio (BOA 17 de julio de 2006). La primera cumple los compromisos adquiridos por la Unión Europea de Aarhus y ambas se refieren a normativas de protección de Medio Ambiente.

BIBLIOGRAFÍA

- Fernández Urzanqui, Fco. Javier, La tutela civil frente al ruido. Madrid, Ed. Civitas, 2003.
- Giménez Ontañón, La nueva Ley del Ruido. Madrid, La Ley, 2004.
- Herrera del Rey, Joaquín José, La Ley del Ruido: Ley urbanística de escasa aplicabilidad. Madrid, La Ley, 2005.
- López Ramón, Fernando, La ordenación del ruido. Madrid, Centro de Estudios Políticos de Madrid, 2002.
- López-Romero González, Piedad, Normativa sobre el ruido en el lugar de trabajo. Valladolid, Lex Nova, 2004.
- Macías Castillo, Agustín, El daño causado por el ruido y otras inmisiones. Madrid, La Ley, 2004.
- Pinedo Hay, Jorge, El ruido del ocio. Barcelona, Ed. Bosch, 2005.

CASO CLÍNICO

Hemorragia espontánea de la pared abdominal por rotura de los vasos epigástricos inferiores.

Abdominal wall spontaneous haemorrhage breakage of the inferior epigastric vessels

Vázquez Sancho M. y Vázquez Arnedo M.

Clínica de Montpellier. Zaragoza.

RESUMEN

Introducción: se presenta un caso clínico infrecuente de hemorragia espontánea de la pared abdominal anterior por rotura de los vasos epigástricos inferiores, siendo la mayoría de los casos observados en la clínica consecutivos a terapias anticoagulante.

Caso Clínico: se trata de una enferma de 72 años, sin antecedentes de enfermedad hematológica, ni de traumatismo, ni de terapia anticoagulante, en la que la hemorragia esta producida por un exceso paroxístico de tos violenta. Tras un golpe de tos se inicia el dolor y la presencia de una masa en fosa ilíaca izquierda, que llevan a consultar confirmando una ecografía [1] dicha lesión.

El tratamiento con reposo, analgésicos (paracetamol), bolsa de hielo sobre la zona del hematoma y codeína bastó para la curación.

En conclusión: el desencadenante de la hemorragia espontánea es la tos, el diagnóstico se basa en la clínica y en la ultrasonografía y el tratamiento con reposo y codeína, bastaron para su curación, no siendo necesaria la embolización [2] o la intervención precoz, salvo para casos excepcionales de hemorragia copiosa o de recidiva o de diagnóstico dudoso con otros cuadros de abdomen agudo [3 y 4] en los que no es posible determinar el origen.

PALABRAS CLAVE

Abdomen Agudo. Hematoma de la pared abdominal. Hemorragia espontánea de los vasos epigástricos inferiores. Pared abdominal.

SUMMARY

An infrequent clinical case of abdominal wall spontaneous haemorrhage due to rupture of the inferior epigastric vessels is reported. Most cases observed are consecutive to anticoagulation. We present a 72 years old woman without haematological disease, nor trauma on anticoagulation, in which haemorrhage was induced by paroxystic coughing. After a coughing fit the patient showed pain and a mass located in the left iliac fossa, which made a medical consultation necessary. Diagnosis was made by means of ultrasound which showed the abdominal wall haematoma. Rest, analgesics (paracetamol), ice packs on the zone haematoma and codeine, were sufficient recovery.

Conclusion: After a coughing fit a patient showed pain and a mass located in the left iliac fossa; a medical consultation was necessary. Diagnosis, by means of ultrasound was able to confirm this injury as an abdominal wall haematoma. The following processing: rest, analgesic (paracetamol), ice packs on the zone haematoma and codeine, were followed by recovery.

KEY WORDS:

Acute abdomen. Spontaneous Haematoma. Abdominal wall. Haemorrhage. Inferior epigastric vessels.

INTRODUCCION

Se presenta un caso clínico de hemorragia intraparietal abdominal por rotura espontánea de los vasos epigástricos inferiores. No existen antecedentes traumáticos ni de terapia anticoagulante.

A pesar de ser una afección infrecuente, el diagnóstico puede hacerse solo con la clínica si se conoce bien y con una Ecografía bien interpretada...

La conducta terapéutica de intervenir precozmente no es aceptable hoy día, salvo en casos excepcionales de recidiva o diagnóstico dudoso ante un cuadro de abdomen agudo quirúrgico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años, delgada, que desde hace 3 días aqueja dolor de mediana intensidad referido a cuadrante inferior izquierdo del abdomen. Este aparece bruscamente en el curso de un proceso catarral benigno, pero con accesos paroxísticos de tos muy violenta conservando un estado general bueno y haciendo vida ordinaria. No toma terapia anticoagulante, ni ha sufrido traumatismo, ni tiene antecedentes de interés.

La exploración clínica descubre en el cuadrante inferior izquierdo una masa palpable dolorosa de 15 cm., que se continúa con un engrosamiento en banda de las partes blandas que se extiende hacia los flancos y genitales con piel de color rojo azulado que deja translucir la sangre intersticial, equimosis extensas (fig. 1).

El signo de Fothergill (se sigue palpando la masa o tumor al contraer la prensa abdominal), permite afirmar que la masa está ubicada en la pared abdominal a nivel del recto izquierdo. El resto del abdomen está blando, depresible e indoloro, sin signos de irritación peritoneal. (Además la enferma come y depone con normalidad.)

El pulso, la tensión arterial, la temperatura y el estado general son normales.

La Ecografía informa que existe una masa en fosa iliaca izquierda -hematoma- y un engrosamiento por infiltración difusa de los tejidos de la pared que se extiende en banda hacia atrás hasta cerca del caquis, hacia arriba hasta el

ombiligo y hacia abajo a genitales externos.

La radiografía simple, la hematimetría y el estudio de la coagulación son normales.

Se hace el diagnóstico de hemorragia por rotura de los vasos epigástricos sin realizar otras pruebas como T.A.C. y R.N.

Se establece tratamiento conservador con reposo relativo y corrigiendo la tos violenta.

A los diez días el dolor ha desaparecido así como el hematoma y las equimosis han palidecido de color.

No fue necesaria la hospitalización, ni fluidoterapia, ni dieta especial, ni intervención urgente, obteniéndose la curación.

DISCUSION

Desde el punto de vista etiológico, la causa desencadenante de la lesión vascular fue la tos violenta. Otras causas citadas en la literatura, son el estreñimiento, los vómitos, el embarazo, las operaciones abdominales previas, las infecciones con afectaciones musculares como la fiebre tifoidea y la causa más frecuente de todas las terapéuticas anticoagulantes y discrasias sanguíneas.

La lesión vascular, en la mayoría de los casos, procede del desgarramiento de la arteria epigástrica inferior, de las venas acompañantes y de fibras musculares adyacentes del músculo recto. El lugar coincide con el lado izquierdo, precisamente donde se observan la mayoría de las hernias de Spigell, por delante de la fascia transversalis, debajo de la línea de Douglas, lugar en que no existe la vaina posterior del recto y en el punto en que los vasos epigástricos penetran en la vaina del recto.

Respecto al cuadro clínico, en nuestro caso sólo aqueja dolor de poca o mediana intensidad y nos parece un poco exagerado considerarlo como un "abdomen agudo" ya que está en desacuerdo con la definición del síndrome que Battle hizo y que requiere haya síntomas abdominales violentos, y que se necesite un tratamiento urgente, que a menudo es quirúrgico. No obstante, puede haber casos en lo que no sea posible excluir

lesiones intraabdominales más graves de "abdomen agudo".

Las pruebas complementarias de diagnóstico pueden limitarse a una ecografía y un estudio de la coagulación no siendo necesario practicar un T.C., ni una R.M., ni una punción exploradora (que originan pérdida de tiempo y dinero).

Con la ecografía en la mayor parte de los casos basta para detectar el acúmulo de sangre (hematoma), la infiltración intersticial (equimosis) y descartar otros procesos parietales (hernia de Spigell, tumores, abscesos), vesicales o intraabdominales. No obstante, la rotura de los vasos epigástricos puede simular otras afecciones con las que para hacer el diagnóstico diferencial hay que recurrir al T.C. y R.M. e incluso a la laparotomía.

Se puede afirmar que el diagnóstico correcto casi siempre puede lograrse con una buena preparación del cirujano y una ecografía bien interpretada no teniendo que recurrir a una laparotomía innecesaria que a veces no encuentra el origen de la hemorragia.

En resumen el tratamiento consiste en nuestro caso en reposo, dieta adecuada y no requirió hospitalización.

Sólo estará indicada la operación en los raros casos en los que no es posible excluir de otra forma trastornos abdominales graves sin que a nuestro juicio no esté justificado operar precozmente por temor a que el hematoma se rompa en la cavidad peritoneal, para evitar una recidiva, para evacuar el coágulo y para ligar la arteria epigástrica inferior.

BIBLIOGRAFIA

Teske J.M.; Haematoma of the rectus abdominis muscle: report of case and analysis of 100 cases from literature. *Am.J. Surg.* 1946; 71:689-695.

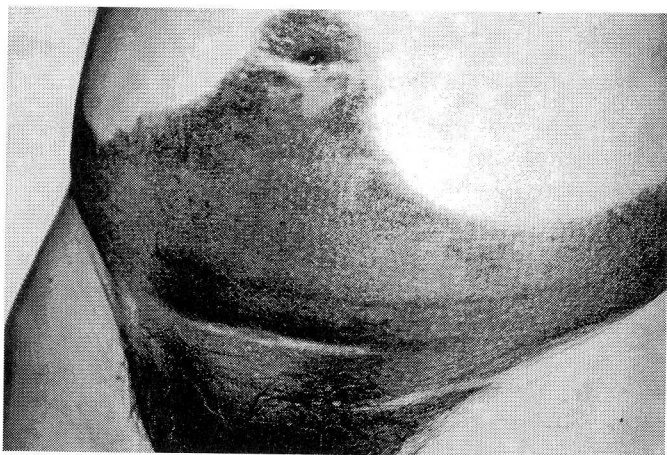
Rosel Pradas J., Guerrero J., Vara Thorbeck R.: Hematoma del músculo recto abdominal como falso abdomen agudo. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 1988.

García M. P., Martín M. L., Bonacia O., Lázaro J., Butrino T., García J., García M., Ramos R., Lomas M.: Hematoma espontáneo de la pared abdominal: una causa infrecuente de abdomen agudo. *Cir. Esp.* 2001; 60: 616-623.

Hamilton Bailey, Mc. Nelly Love: Compendio de Cirugía. Editorial Espax - Barcelona. 1965

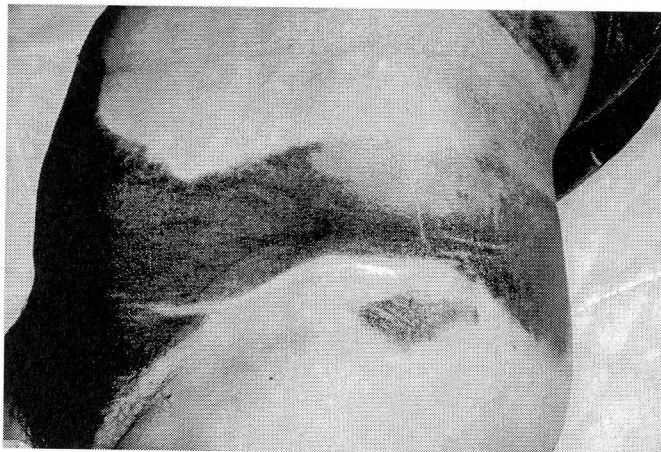
Latarjet-Ruiz Liard: Anatomía humana. Ed. Med. Panamericana. Buenos Aires 1083..

Figura 1.



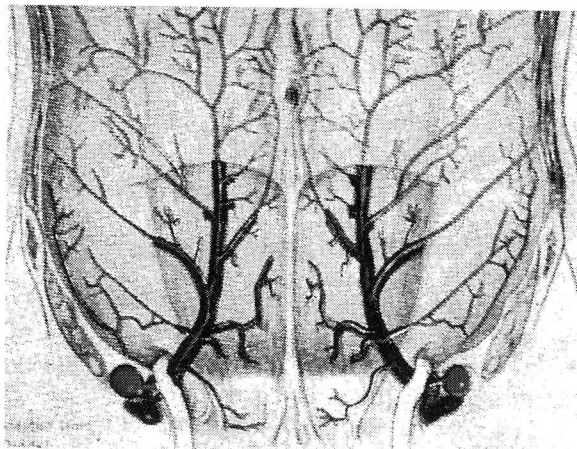
Masa en fosa ilíaca izquierda con extensas equimosis.

Figura 2.



Proyección lateral.

Figura 3.



CASO CLÍNICO

Malacoplaquia de vesícula biliar. Aporte de un nuevo caso.

A new case of malacoplakia of the gallbladder

Dr. Rafael Pila Pérez¹, Dr. Pedro Rosales Torres², Dr. Rafael Pila Peláez³,
Dr. Alfredo Guerra González⁴, Dr. Luis Felipe Alzate Giraldo⁵, Dr. Víctor Holguín Prieto⁵

Institución: Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey – Cuba.

¹ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular.

² Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor.

³ Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente.

⁴ Especialista de I grado en Imagenología. Profesor Asistente.

⁵ Médico General en Hospital Manuel Ascunce Domenech.

RESUMEN

Objetivo: Comunicamos un caso de malacoplaquia de vesícula biliar.

Lo excepcional y las dificultades de diagnóstico diferencial histopatológico que plantea justifican su conocimiento.

Material: Nuestra paciente fue intervenida quirúrgicamente por la sospecha clínica de tratarse de un cáncer de vesícula biliar.

Resultado: El estudio histopatológico de la pieza fue la clave del diagnóstico, de esta rara localización.

Conclusiones: El diagnóstico de malacoplaquia de vesícula biliar es esencialmente histopatológico y depende del conocimiento del patólogo para identificar los típicos cuerpos de Michaelis Gutmann.

Esta enfermedad es importante para todas las especialidades especialmente para cirujanos, gastroenterólogos y patólogos.

PALABRAS CLAVE:

Malacoplaquia. Vesícula biliar.

ABSTRACT.

Title: A new case of Malacoplakia of the gallbladder.

Objective: To report on a case of gallbladder malacoplakia whose difficulties for differential histopathologic diagnosis and rarity justify disclosure.

Material: A female patient who underwent surgery under clinical suspicion of gallbladder cancer.

Result: The histopathologic study proved pivotal for the diagnosis, given the rarity of the localization of the disease.

Conclusions: Malacoplakia is to be diagnosed basically through histopathologic, as it all depends on the pathologist's expertise to identify the typical Michaelis Gutmann bodies; Malacoplakia is such a rare disease that all specialists, and mainly surgeons, gastroenterologists and pathologists should be acquainted with it.

KEY WORDS:

Malacoplakia, gallbladder.

INTRODUCCIÓN

La malacoplaquia es un tipo inusual de reacción inflamatoria crónica de etiología no conocida cuyo diagnóstico es anatomopatológico y se logra mediante el reconocimiento de los histiocitos de Von Hansemann y los cuerpos de Michaelis-Gutmann (1).

El tracto genitourinario es el más afecto aunque se han descrito otras localizaciones como colon, duodeno, hígado, retroperitoneo, órganos ginecológicos, piel, aparato respiratorio etc. (2).

La revisión efectuada por Ballesteros Sampol (3), recoge 614 casos de los que 371 (60,4%) son de órganos urinarios y 243 (39,5%) extraurinarios, de estos 86 (35,4%) corresponden al tubo digestivo y 23 (9,5%) se localizaron en hígado, páncreas, vesícula, tiroides, suprarrenal y parótida.

La afectación de la vesícula biliar es extremadamente rara como se demuestra que desde 1980 al 2005 solo se hayan realizado dos publicaciones con referencias a esta localización (4,5).

El motivo de este trabajo es presentar el caso de una malacoplaquia de vesícula biliar (MVB) el cual constituye el primero en nuestro hospital e igualmente en nuestro país.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 32 años, femenina, blanca, estomatóloga, con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo I desde los 18 años, para la cual lleva tratamiento con insulina lenta U-100, 80 unidades diarias, estando siempre compensada, refiere que desde hace dos años aproximadamente comienza a presentar trastornos digestivos dados por dispepsia, dolor en hipocondrio derecho y vómitos, por lo que acude a su facultativo quien le indica dieta y diferentes digestivos. El año pasado notó que estas mismas manifestaciones se agravaron, acompañándose de anorexia, pérdida de peso, adinamia y dolor en hipocondrio derecho de mayor intensidad. Hace dos meses comienza con las mismas alteraciones, pero más intensas, además de la pérdida de 8 kilos. Toda esta sintomatología se agravó, por lo que fue ingresada para su estudio y tratamiento.

EXAMEN FÍSICO

Paciente obesa, con afectación del estado general, se aprecia pérdida de peso, mucosas normocoloreadas y secas.

Aparato cardiorrespiratorio: Normal. Tensión arterial: 130/80mmHg, frecuencia cardíaca 92 latidos por minuto.

Abdomen: Blando, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, donde se palpa tumoración que parece corresponder al fondo vesicular no pudiendo determinar otras características semiológicas debido al dolor y al aumento del pániculo adiposo. No se evidencian signos de insuficiencia hepática o hipertensión portal, vergetures en región periumbilical de color blanquecino.

Resto del examen físico: Normal al igual que la exploración rectal y ginecológica.

Estudio analítico: Hemograma con diferencial, hematocrito, creatinina, ácido úrico, bilirrubina total, iones, enzimas pancreáticas: normales. Glucemia 13,5mmol/L, colesterol 10mmol/L,

triglicéridos 4,1mmol/L, TGO 40U/L (N< 31U/L), GGT 71 U/L (N: 7-32U/L), fosfatasa alcalina 201 U/L (N: 39-117 U/L), tiempo de sangramiento, coagulación, tiempo de protrombina, TPT (Kaolin), plaquetas, proteínas totales y fraccionadas: normal. Electrocardiograma: sin alteraciones. Radiografía de tórax: normal. Ecografía abdominal: esteatosis hepática grado III. Imagen de ecogenici-

dad regular de 55x46mm en la proyección de la vesícula biliar, dicha imagen no emite sombra acústica. TAC de hipocondrio derecho: masa hipodensa no homogénea de 59x50mm en la proyección de la vesícula biliar. Existe un discreto realce de la densidad después de la administración de contraste endovenoso.

La paciente es sometida a intervención quirúrgica con el diagnóstico presuntivo de neoplasia de vesícula biliar, practicándose la exéresis de dicha glándula; no encontrando signos de proceso maligno o adenopatías en las zonas revisadas.

El estudio anatomopatológico describe una vesícula biliar que mide 8x4x3cm de superficie serosa lisa con zonas de congestión y focos de hemorragia. A la apertura se observa salida de abundante bilis y presencia de formación nodular de 4cm que engrosa la pared del cuerpo y el fondo de la vesícula y crece hacia la luz elevando la superficie mucosa adyacente la cual se encuentra umbilicada o ulcerada centralmente. Al corte, de color amarillento y consistencia firme, mucosa adyacente ligeramente hiperémica. Histológicamente la lesión afecta primariamente la lámina propia con un infiltrado inflamatorio mixto en el que predominan los histiocitos epitelioides con abundantes citoplasmas eosinófilos o amfófilos en los cuales se observan unas inclusiones perladas u ovals con H/E denominados cuerpos de Michaelis-Gutmann típicos del proceso. Esta reacción inflamatoria ulceraba la mucosa y estaba rodeada de linfocitos y bandas de fibrosis ligera de la pared. Siendo el diagnóstico definitivo de una malacoplaquia de vesícula biliar (Fig. 1,2,3)

La paciente fue egresada totalmente recuperada de todas sus manifestaciones.

DISCUSIÓN

La malacoplaquia es una reacción inflamatoria distintiva pero inusual de etiología no conocida con afectación preferente del tracto genitourinario aunque puede encontrarse en otras localizaciones como pulmón, tracto genital, piel, retroperitoneo etc y también en el tracto digestivo. La primera descripción de afectación gastrointestinal fue publicada en 1963 por Turner y Lattes (6) y su localización es más frecuente en colon y recto. (7).

Se afecta con preferencia el sexo femenino con una relación de 4 a 1, si la

enfermedad afecta al tracto urinario, pero no es así en otras localizaciones (3,5). La enfermedad es más frecuente a partir de los 50 años, aunque se ha descrito en edades pediátricas y en ancianos (8,9), nuestra paciente era una mujer joven de 32 años.

La presentación clínica de la malacoplaquia varía ampliamente dependiendo del órgano o sistema afecto. Esta enfermedad con afectación de vesícula biliar es extremadamente rara y se demuestra por los pocos casos reportados en la literatura (4-7); no obstante se ha demostrado que debido a la ausencia de manifestaciones clínicas específicas y síntomas tempranos, por lo regular se diagnostica en etapas clínicas avanzadas confundiendo en ocasiones con enfermedades infecciosas, parasitarias o neoplásicas (5), como en nuestra paciente en quién se valoró la posibilidad de una neoplasia de vesícula biliar ya que esta neoplasia se presenta en ocasiones (10) con manifestaciones gastrointestinales similares a las de nuestra paciente.

La etiopatogenia de la enfermedad es desconocida, pero la asociación con enfermedades sistémicas, y la inmunosupresión parece ser una condición previa para padecer malacoplaquia asociándose frecuentemente la enfermedad a procesos con tratamientos con inmunosupresores, SIDA, hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, linfomas y trasplante de órganos (1-5). La incidencia de estas asociaciones es variable, oscilando en cifras que van desde el 22% al 63% (3,9). Nuestra paciente presenta diabetes mellitus tipo I diagnosticada desde los 18 años. La situación de inmunodeficiencia explica la asociación de malacoplaquia y neoplasia, al igual que la aparición de lesiones granulomatosas en órganos trasplantados, especialmente el riñón, mejorando al eliminar o disminuir el tratamiento inmunosupresor (11). Es posible que la enfermedad se origine por una incompleta digestión de las bacterias fagocitadas por los histiocitos, quizá debido a déficit en la función de los lisosomas (3,9). Los restos bacterianos incompletamente digeridos constituirían la matriz polisacárida sobre los que se depositan calcio y fosfatos dando lugar a los carac-

terísticos cuerpos de Michaelis Gutmann (1,3,7,9)

La infección es un lugar común en la malacoplaquia y se han cultivado diferentes bacterias como *E. coli*, *Klebsiella*, *Corynebacterium*, *Mycobacterias* y *Estafilococo aureus*; el *E. coli* está presente en el 70% de los casos (1).

Los exámenes de laboratorio son por lo regular normales al igual que el funcionamiento hepático, en nuestro caso hubo discreta elevación de las enzimas hepáticas lo cual puede ocurrir por la enfermedad (4) o debido a la esteatosis hepática que acompaña a los diabéticos de larga evolución.

En la mayoría de los casos, el estudio ecográfico muestra un aumento difuso de la glándula, más frecuentemente, lesiones hipoecoicas, distorsión parenquimatosa y aumento de ecogenicidad del parénquima (12).

En la TAC (12) el hallazgo más común es el aumento del tamaño, mostrando un aumento de masa en zonas heterogéneas, estos resultados nos conducen al diagnóstico de tumor vesicular; como se observó en nuestra paciente.

Conviene realizar un diagnóstico diferencial con procesos infecciosos, granulomatosos, parasitarios o tumores de la vesícula biliar (4,5,7).

El diagnóstico patognomónico (3) de la malacoplaquia se realiza por el estudio anatomopatológico, la descripción clásica de la placa de malacoplaquia es la de una lesión constituida por agregados monoformos de macrófagos (células

de Von Hansemann) en situación submucosa, que exhiben núcleos excéntricos y citoplasmas granulares eosinófilos con inclusiones basófilas intracitoplasmáticas (cuerpos de Michaelis Gutmann), el patólogo efectuará el diagnóstico de esta entidad con estos típicos cuerpos o realizando tinciones especiales de Von Kossa para sales cálcicas y PAS con o sin diastasa (1,3,4,7,9), como se pudo demostrar en nuestro caso. La microscopía electrónica ayuda en el diagnóstico temprano de esta entidad (1,11).

El tratamiento médico de la afección ha variado entre la aplicación de múltiples antibióticos, en especial los que tienen alta capacidad de penetrar en los fagocitos, tal como la rifampicina, trimetoprim, quinolonas, etc., y allí eliminar a las bacterias (2,3,5).

Los colinérgicos, la serotonina y la vitamina C favorecerían la digestión celular (3) y restablecerían la alterada función leucocitaria.

Nuestra paciente fue sometida a intervención quirúrgica por la sospecha de una neoplasia de vesícula, lo que ha ocurrido a otros investigadores (5).

Desde el punto de vista pronóstico el proceso es de carácter benigno (1-5).

BIBLIOGRAFIA

1. García Díez F, Beneitez Alvarez M, Guerrero Gonzalez R, Casasola Chamorro J, Roa Luzuriaga J, De Blas Gruz V, et al. Malacoplaquia renal. Presentación de un nuevo caso. Arch Esp Urol 2005, 58: 310-3.

2. Kiel R, Chapel T. Malakkoplakia. www.emedicine.com/derm/topic872.htm. last updated October 27, 2005.

3. Ballesteros Sampol J. Malacoplaquia. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. Arch Esp Urol, 2001; 54:768-776.

4. Chartentier P, Prade M, Bognel C, Gadenne C, Duvillard P. Malacoplakia of the gallbladder. Hum Pathol, 1983;14:827-8.

5. Agnarsdottir M, Willen R, El Hag I. Three cases of malacoplakia of the gallbladder. Ups J Med Sci 2004;109:255-9.

6. Turner J, Lattes R. Malacoplakia of the colon. Fed Proc, 1963;22:512.

7. Nuciforo P, Moneghini L, Braidotti P. Malacoplakia of the pancreas with diffuse lymphnode involvement. Virchows Arch 2003; 442:82-5.

8. Sincalir-Smith C, Ka Hy L. Malacoplakia in childhood case report with ultrastructural observations and review of the literature. Arch Path 1975;99:198.

9. Virseda Rodriguez J, Martín de Francisco J, Morente Gonzalez M, Hernández Millán I, Segura Martín M. Malacoplaquia prostática. Caso clínico. Arch Esp de Urol, 1997;50:403-405.

10. Kumar A, Aggawal S, Berry M, Sawhney S. Ultrasonography of carcinoma of the gallbladder. An Analysis of 80 cases. J Clin Ultrasound 1990; 18:715-20.

11. De Prisco M, Guaiquirian L, Castillo M, Cutan da R, Berrios M, Martínez J et al. Malacoplaquia renal con comportamiento infiltrativo local. Rev Ven Urol 2004;50:116-9.

12. Pickhardt P. Infiltrative renal lesions: Radiologic pathologic correlation. Radiographics 2000;20:215-43.

Figura 1.

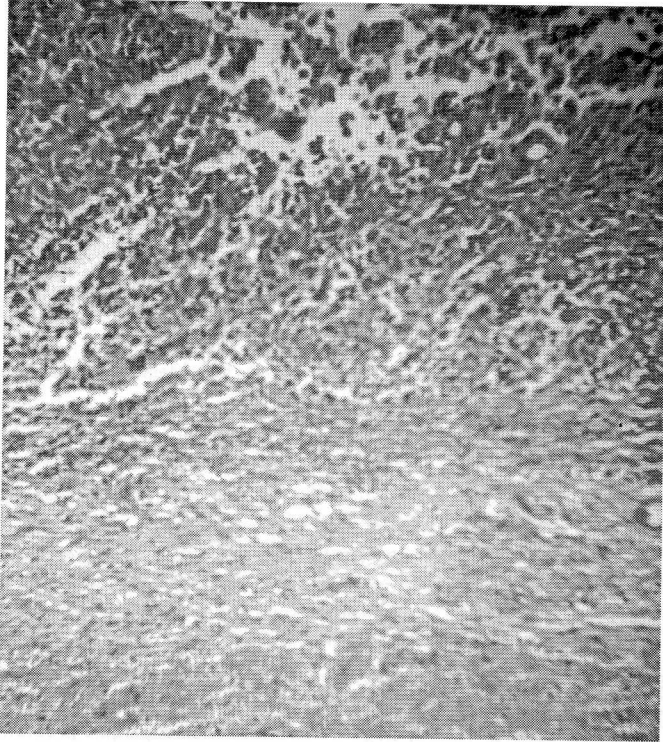


Imagen histológica panorámica de la vesícula biliar. Obsérvese la marcada infiltración de la lámina propia con ulceración de la superficie mucosa y el engrosamiento de la pared a nivel de la zona nodular (H/E 10X).

Figura 2.

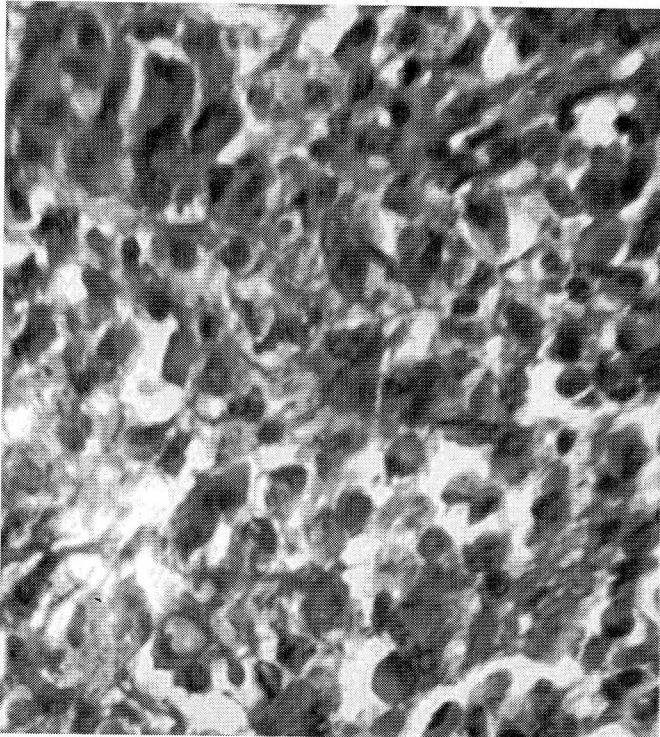
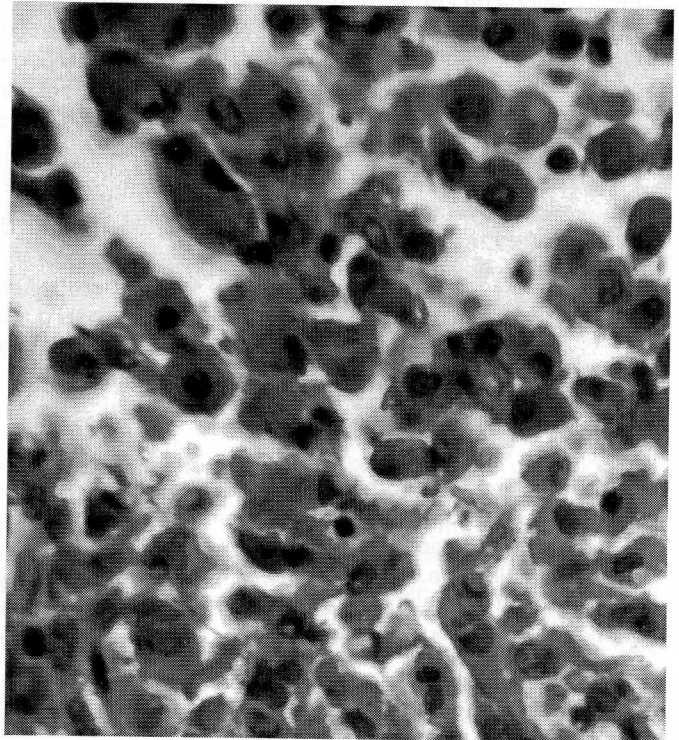


Imagen a mayor aumento de la zona nodular. Mostrando la infiltración por histiocitos epitelioides de núcleos centrales y con citoplasma eosinófilo y/o anfófilo característicos (H/E 20X).

Figura 3.



Histología anterior a un lente de mayor aumento. Obsérvese la presencia de inclusiones citoplasmáticas redondas perladas típicas dentro de los histiocitos (Cuerpos de Michaelis Gutmann) (H/E x 40).



Revista Oficial de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Zaragoza