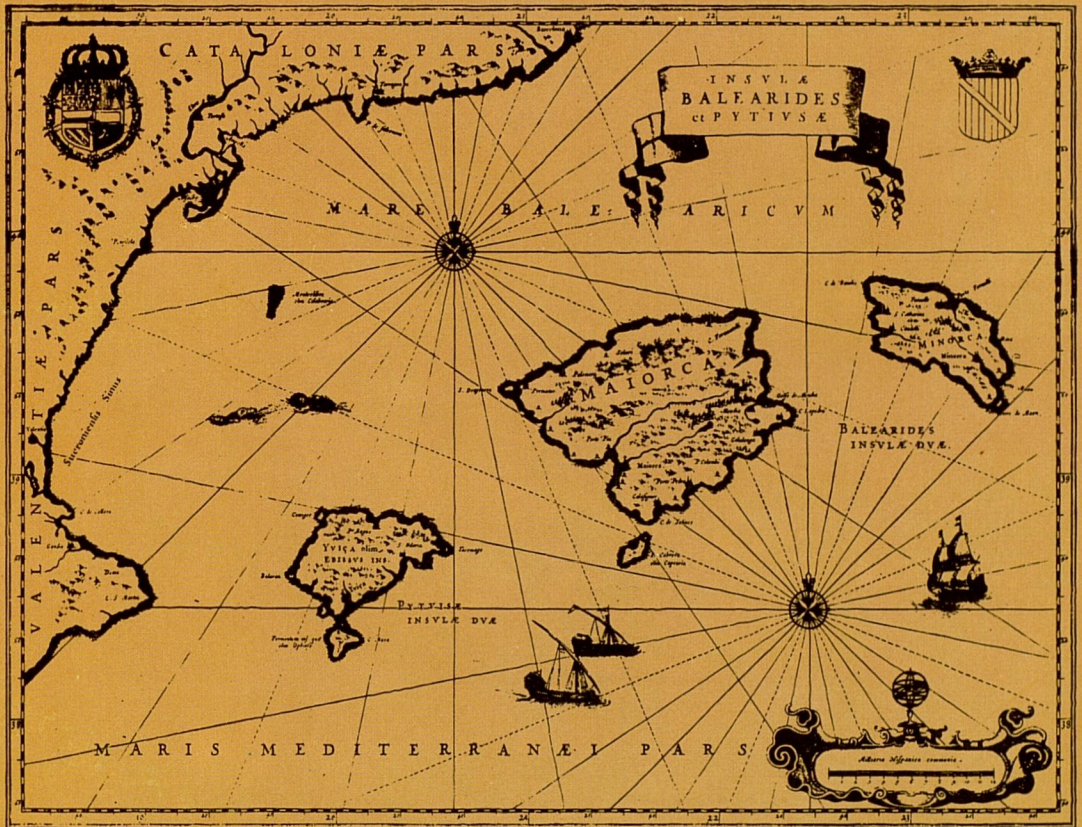


Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA



CON LA COLABORACION DE LA CONSELLERIA DE SANIDAD DEL GOBIERNO
DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DE LAS ISLAS BALEARES

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

Volumen 7, Número 2

Mayo/Agosto 1992

Presidente

José Tomás Monserrat

Director:

José M.^a Rodríguez Tejerina

Secretario de redacción:

José Alfonso Ballesteros Fernández

Redactores:

Miguel Llobera Andrés
Guillermo Mateu Mateu
Antonio Montis Suau
Carlos Viader Farré
Juan Buades Reinés
Miguel Roca Bennasar

Comité Científico

Juan Manera Rovira, Santiago Forteza Forteza, Bartolomé Darder Hevia,
Miguel Manera Rovira, Bartolomé Mestre Mestre, Pedro Aguiló Aguiló,
Santiago Luelmo Román, Miguel Munar Qués, Juana M.^a Román Piñana,
Nicolás Pascual Piris, Arnaldo Casellas Bernat, Bartolomé Cabrer Barbosa,
José Miró Nicolau, Feliciano Fuster Jaume, Bartolomé Anguera Sansó,
Bartolomé Nadal Moncada, Miguel Muntaner Marqués

CON LA COLABORACION DE LA CONSELLERIA DE SANIDAD DEL GOBIERNO
DE LA COMUNIDAD AUTONOMA DE LAS ISLAS BALEARES

Redacción:

Morey, 8. Teléfono: 72 12 30. 07001 PALMA DE MALLORCA.

Medicina Balear

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE PALMA DE MALLORCA

SUMARIO

- Editorial** Tabaco y ecología
61
- Premio** Valor pronóstico de la creatin kinasa (CKBB) en suero y LCR en pacientes con traumatismo cerebral grave.
Javier Olaba Jáuregui, Félix Mate Fuentes
62
- Original** Terapéutica opiácea intratecal en pacientes con dolor por cáncer. Fundamentos, técnica, primeros resultados.
J.M. Cano Darder
87
- Original** ¿Qué hacer ante un caso de tuberculosis pulmonar?
José Carrasco Cantos
103
- Original** Parálisis periódica hipopotasémica familiar. Estudio de 14 casos con seguimiento durante 10 años.
J. Burcet Darde
108
- Revisión** Estudio de las urgencias en un medio rural. Adecuación de las consultas.
Joaquín Domínguez Sánchez
111
- Historia** Don Emilio Darder. Médico y político.
121
- Noticias** 125

Editorial

Tabaco y ecología

A principios de este cuatrimestre dos noticias relacionadas con la Salud, individual y colectiva, han atraído la atención del mundo civilizado.

La primera de ellas fue la celebración de *El día mundial sin tabaco*. La segunda, la *Cumbre de la Tierra*, el encuentro, en Río de Janeiro, de representantes de más de un centenar de países para estudiar las causas y las posibles soluciones a la ruptura del equilibrio ecológico que sufre nuestro planeta. De manera cada vez más intensa y alarmante.

Que el tabaquismo constituye una grave epidemia es un hecho bien conocido. Ya lo declaró así el célebre informe del *Real Colegio de Médicos de Londres*, hace unos años: «El consumo de tabaco es, actualmente, una causa importante de muerte, como lo fueran antaño las grandes pandemias de tífus, cólera y tuberculosis». La organización inglesa *Guerra contra la pobreza*, a su vez, a través de un libro de Mike Müller titulado, *Tomorrow's Epidemic?*, insiste sobre el letal carácter epidémico del tabaquismo.

El proceso de curado de las hojas de tabaco requiere temperaturas muy elevadas. Calor que se obtiene, preferentemente, merced a la leña. Deben talarse, por tanto, millares de árboles. Pero las tierras forestales se agotan. Los bosques de la Amazonía, en el Brasil, están a punto de extinguirse.

El vicio del tabaquismo destruye, no sólo la salud individual, al originar enfermedades cardiovasculares, aumentar el riesgo coronario, desencadenar, en fin, el cáncer de pulmón. También aniquila, inexorable, paulatinamente, la salud comunitaria. Empobrece a los pueblos del Tercer Mundo,

acaba con su Agricultura y su equilibrio ecológico.

El hábito de inhalar humo de tabaco, como cualquier otra toxicomanía, debe, pues, ser desmitificado y erradicado.

La civilización moderna está enferma de subdesarrollo y, al mismo tiempo, de un desarrollo excesivo. La seguridad vital de nuestro planeta, que va dejando de ser azul para tornarse amarillo, exige unas nuevas normas; económicas, ecológicas y morales.

Hay que llevar a cabo ambiciosos proyectos ambientales, acordes con las leyes de la Naturaleza. Deben limitarse las combustiones con fines energéticos, depurar las emisiones contaminantes; del aire que respiramos, de las aguas que bebemos, de los mares que nos bañan. De la tierra que nos sustenta. Es urgente evitar los peligros de la desertización, de la falta de agua. Las lluvias ácidas y radioactivas. El efecto invernadero, previsible ante el inminente cambio climático. Es ineludible, también, proteger a las especies animales en vías de extinción.

A estos proyectos en defensa del llamado medio ambiente, se oponen, tenazmente, egoístas intereses comerciales, y una lamentable falta de cultura.

El día mundial sin tabaco, transcurrió sin pena ni gloria, ante la indiferencia de los ciudadanos. George Bush, *míster Humo*, actual presidente de los EE.UU., defensor acérrimo del poderío de la industria norteamericana, bloqueó los generosos acuerdos aprobados en la cumbre de Río.

Los avances de la biotecnología están en contraposición al convenio de la biodiversidad.

La fraternidad, en fin, entre todos los pueblos de la Tierra, los del Norte con los del Sur, de los ricos con los pobres, continúa siendo, asimismo, un lejano sueño. Una utopía.

Mas, hemos de obstinarnos en convertir en realidad estas quimeras. Si queremos lograr el bienestar de las generaciones futuras.

Premio

Valor pronóstico de la creatin kinasa (CKBB) en suero y LCR en pacientes con traumatismo craneal grave(*)

Javier Olabe Jáuregui (**)
Félix Mata Fuentes (***)

Resumen

Se ha estudiado el valor pronóstico de la CKBB en Suero y Lcr como predictor, en un grupo de 42 pacientes afectados de grave traumatismo craneal (TCE) con puntuaciones según la «escala de coma de Glasgow» al ingreso (GCS) igual o inferior a 7 puntos.

Se descartaron pacientes con TCE y lesiones asociadas torácicas, abdominales y miocárdicas. Todos los pacientes tuvieron el mismo régimen de tratamiento médico o quirúrgico.

El estudio de la CKBB en Suero & Lcr se practicó en las primeras 24 horas tras el TCE y el segundo y tercer día. La valoración pronóstica se efectuó a los seis meses del TCE y la mortalidad global de esta serie fue de un 62 %.

Los niveles de la isoenzima CKBB se determinaron mediante técnicas de «radioinmunoensayo» en Suero & Lcr, en población normal y en el grupo de pacientes con grave TCE. Valores por encima de 9 ng/ml para la CKBB en Lcr y superiores a 14 ng/ml para la CKBB en Suero fueron considerados como patológicos.

La puntuación GCS a las 24 horas del TCE es el predictor clínico más fiable y sencillo ($P < 0,001$) pero no es posible aplicarlo en pacientes sedados y relajados. Las determinaciones de la CKBB en suero & Lcr mostraron una buena correlación pronóstica ($P < 0,05$) así como el «perfil» de aclaramiento de la CKBB en Lcr ($P < 0,01$). Se concluye que la determinación de la CKBB en Suero & Lcr es útil como predictor pronóstico en pacientes con grave TCE.

1. Introducción

La evaluación neurológica de los pacientes comatosos tras grave TCE, se ha realizado tradicionalmente mediante diversas valoraciones: clínicas (exploración neurológica), funcionales (EEG, Potenciales evocados), neurorradiológicas (Angiografía, TAC, RNM), etc.

Estos pacientes TCE son tributarios de un estudio neurológico lo más exhaustivo posible y en su tratamiento cada vez más sofisticado surge de modo imperioso y por motivaciones obvias la necesidad de establecer un «pronóstico» precoz y fiable.

1.1. Marcadores enzimáticos de lesión cerebral

El estudio de marcadores de lesión cerebral abre una nueva vía en el conocimiento de diversas enfermedades neurológicas. La determinación de algunas sustancias, enzimas o productos de degradación, se está utilizando con mayor o menor fortuna, como indicadores de extensión lesional y predictor pronóstico en lesiones cerebrales agudas.¹

Como expresión lesional, se ha sugerido que el Lcr es el sistema linfático del cerebro y que el tránsito de proteínas entre el cerebro y el Lcr es relativamente ilimitado, mientras que la barrera hematoencefálica (BHE), previene la libre comunicación con la sangre.²

El daño en el sistema encefálico, podría

(*) Premio Juan Femenía Perelló de 1991.

(**) Doctor en Medicina y Cirugía.

(***) Doctor en Ciencias Químicas.

condicionar un incremento de la presencia de determinadas sustancias intracelulares específicas (marcadores enzimáticos) en el Lcr. La presencia de estas sustancias intracelulares en sangre dependerá de la permeabilidad de la BHE y de su mayor o menor grado de destrucción.

Interesa analizar el comportamiento en sangre y Lcr de alguna sustancia que derive propiamente de las células cerebrales sometidas a un insulto traumático y que fuera específica de las mismas.

Un marcador ideal de daño tisular debe cuantificarse con facilidad en pequeñas muestras, ser específico del tejido del que procede y obtenerse con técnicas poco invasivas.

Tras diversos estudios comparativos, Bakay³ llega a la conclusión de que la CKBB reúne condiciones para considerarse como «marcador» idóneo de lesión cerebral traumática.

1.2. Estructura e isoenzimas de la CK

Se trata del enzima ATP creatinfosfo transferasa que cataliza la reacción de fosforilación de la creatinina por adenosín trifosfato.

La CK es una molécula dimérica constituida por dos subunidades, la M (tipo muscular) y la B (tipo cerebral). La combinación de estas subunidades constituye las tres isoenzimas de la CK: CKMB, CKMM y CKBB.

1.3. CKBB, distribución orgánica

La CKMM se encuentra en el músculo esquelético.

La CKMB se localiza en el músculo cardíaco, diafragma y esófago.

La CKBB se distribuye fundamentalmente en cerebro (neuronas y glia).⁴ También se encuentra en riñón, estómago, intestino grueso, tiroides, vejiga urinaria, pulmón y próstata; pero la concentración en estos órganos es muy inferior a la del tejido cerebral.⁵

En condiciones normales, no existe CKBB en los eritrocitos y sus niveles en suero son simbólicos, en el suero de sujetos normales, la CKMM representa el 96-98 %, la CKMB el 0-3 % y la CKBB el 0-0,5 % del total. Al parecer la distribución de la CKBB en el sistema nervioso central es bastante homogénea.

1.4. CKBB en clínica humana

En los últimos años se ha procedido a estudios de determinación de la CKBB en diversas entidades clínicas con muestras de suero y Lcr. Los resultados tienen diferente consistencia según la patología clínica, técnica de análisis y sensibilidad del método empleado.

1.4.1. Determinación en suero

Se han descrito niveles elevados de CKBB en suero en múltiples entidades clínicas. Así en las primeras 10 horas tras un «infarto de miocardio»;⁷ en algunas enfermedades neoplásicas: «cáncer de pulmón»;⁸ «carcinoma prostático»;⁹ «cáncer de mama». ¹⁰ En los traumatismos torácicos existe evidencia de ascensos notables de la CKBB.

En el terreno de las enfermedades neurológicas, los resultados del análisis en suero de la CKBB son controvertidos. Así se ha estudiado en la isquemia cerebral aguda,¹² tras crisis convulsivas¹³, etc.

En situaciones de traumatismo craneal grave (TCE) los resultados elevados del análisis de la CKBB en suero son frecuentes sugiriendo que el incremento del enzima a nivel de suero dependería del grado de lesión cerebral y de la afectación de la barrera hematoencefálica.¹⁴

1.4.2. Determinación en Lcr

La dificultad que conlleva la determinación de la CKBB en Lcr estriba en obtener muestras suficientes en número de suje-

tos normales para poder establecer valores de referencia.

La necesidad de técnicas invasivas para la obtención del Lcr hace difícil el establecer parámetros de normalidad.

Habitualmente las series publicadas se basan en estudios realizados en pacientes con diversas patologías neurológicas.

De estos estudios se deduce que en los procesos neurológicos agudos y preferentemente destructivos se eleva la CKBB lícual mientras que en procesos desmielinizantes y crónicos apenas se modifica.^{15, 16, 17, 18}

1.5. CKBB y Traumatismo craneoencefálico. TCE

La isoenzima CKBB promete ser un indicador sensitivo y específico de la lesión cerebral, del mismo modo que la CKMB lo es de la lesión miocárdica.³

Parece ser que la CKBB está presente de un modo homogéneo en las diversas regiones del sistema nervioso central del sujeto normal, exceptuando la corteza cerebral, donde la isoenzima es menos abundante.¹⁹

En las lesiones agudas y difusas del sistema nervioso central, la actividad de la CKBB en el Lcr puede considerarse como un reflejo de la magnitud del daño cerebral.²⁰ Asimismo diversos autores han relacionado cifras elevadas de CKBB en suero de pacientes con grave TCE y mortalidad importante.²¹

En condiciones normales la concentración de la CKBB en suero es mínima. En pacientes con graves traumatismos torácicos o abdominales la prevalencia de la CKBB en suero suele ser del orden de un 4 % del total de la CK.³ En términos generales la presencia de cifras importantes de CKBB en pacientes con TCE debe atribuirse a la lesión cerebral, mientras que no se demuestre lo contrario.

Diversos autores han analizado la CKBB en suero de pacientes con grave TCE encontrando correlaciones pronósticas.^{22, 23}

Dada la íntima contigüidad del Lcr con la

presunta lesión cerebral primaria, se supone que la liberación de la CKBB al Lcr curará precozmente; entre las primeras 12 horas para muchos autores.^{24, 25}

Incluso se considera que los primeros ascensos de la CKBB en el Lcr ventricular guardan estrecha relación con la lesión cerebral primaria, mientras que los ascensos tardíos del segundo o tercer día se atribuyen al resultado de los fenómenos anóxicos e isquémicos desencadenantes de las lesiones secundarias.

Las conclusiones que se deducen de la revisión de la «literatura», ponen de manifiesto que la CKBB es un marcador sensible y eficaz de lesión cerebral traumática. Sus ascensos en Lcr ventricular son precoces, pudiendo existir un segundo ascenso entre el segundo y tercer día en relación con la posible lesión cerebral secundaria. La relación entre la concentración de CKBB en LCR de pacientes con TCE grave y pronóstico, parecen evidentes.

2. Objetivos

Este estudio tiene por finalidad valorar la utilidad pronóstica de la determinación de la CKBB en suero y Lcr, en pacientes con grave TCE.

Previamente deberemos establecer unas cifras de normalidad de la CKBB en suero y Lcr en un grupo de población sana.

Se analizará de modo seriado y mediante técnica de «radioinmunoensayo» la CKBB en suero y Lcr en un grupo de 42 pacientes con grave TCE (puntuación según la escala de comas de Glasgow = < 7) (GCS).²⁶ Se analizará la utilidad pronóstica de la determinación en suero y lícual de la CKBB en este grupo de pacientes con grave TCE.

3. Pacientes y métodos

3.1. Muestra de pacientes con TCE grave (TCEG)

Constituido por una serie de 42 pacientes afectos de TCEG que ingresaron por este

motivo en el «Hospital Son Dureta» de Palma de Mallorca en el año de 1989.

3.1.1. Criterios de selección

Se exigieron las siguientes condiciones para entrar en el estudio:

- A. Edad comprendida entre 15 y 70 años.
- B. Presentar TCEG, con una puntuación en la GCS al ingreso igual o inferior a 7 puntos y mantenida como mínimo más de 6 horas.
- C. Se descartan los pacientes en los que concurra algún tipo de intoxicación.
- D. Se desechan los pacientes con TCEG asociado a traumatismo torácico o abdominal.
- E. Se excluyen aquellos pacientes TCEG que presentaran durante su ingreso a lo largo de los primeros días del estudio alteraciones clínicas o electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica.

3.1.2. Estadística básica de la serie de pacientes TCEG

Se describen a continuación las características generales de esta muestra de 42 pacientes TCEG estudiada de acuerdo con los criterios de selección mencionados. A destacar que el 80 % de los casos (34 pacientes) corresponden a accidentados de tráfico.

3.1.2.1. Edad

Estimación ($P < 0,05$)

Edad media 35,8 Desviación típica 19,57
 Edad mínima 16,0 Edad máxima 70,0

3.1.2.2. Sexo

Varones 33 Porcentaje 78 %
 Hembras 9 Porcentaje 22 %

3.1.2.3. Escala de coma al ingreso

Se ha exigido una puntuación GCS mantenida al ingreso igual o inferior a 7 pun-

tos. Se entiende que con esta puntuación $GCS = < 7$ el paciente está en coma. Se describe a continuación la situación porcentual de estos pacientes con TCEG al ingreso en relación a la GCS.

Puntuación GCS	Pacientes	%
GCS.3	6	15 %
GCS.4	14	33 %
GCS.5	8	19 %
GCS.6	9	22 %
GCS.7	4	11 %
	42	100 %

Obviamente la puntuación GCS de este grupo de pacientes ha podido oscilar a lo largo de los días de estudio en sentido favorable, es decir por encima de 7 puntos o desfavorable, puntuación GCS de rango inferior.

3.1.2.4. Tabla de Diagnósticos

Dada la variedad de diagnósticos posibles en los TCEG, se ha procurado simplificar, dando preferencia a la patología principal responsable de la situación clínica del paciente.

Los diagnósticos se han asimilado lo máximo posible de modo que permitan una elaboración sencilla en una «base de datos».

La TAC constituye la exploración esencial para el diagnóstico.

3.1.2.5. TAC y «línea media»

El análisis de los desplazamientos de la «línea media» en la patología neuroquirúrgica, comienza a cobrar interés desde las descripciones de Naffziger en 1924²⁷ en relación con la glándula pineal.

Ropper (1986)²⁸ y Ross (1989)²⁹ estudiaron las posibles correlaciones entre el desplazamiento de estructuras mediales, el nivel de conciencia y el pronóstico.

Se consideró interesante el examinar la línea media en las imágenes de TAC de la serie de pacientes.

Se ha escogido el TAC practicado al ingre-

TABLA DE DIAGNÓSTICOS. TCEG.		
Diagnóstico	Pacientes	%
Hematoma Epidural	2	5 %
Hematoma Subdural	4	10 %
H. Epi. + Contusión	2	5 %
H. Sub. + Contusión	7	17 %
Hundimiento + Cont.	6	14 %
Cont. Difusa	9	22 %
Cont. Focal	3	7 %
Lesión Axonal Difus.	3	7 %
Hematoma Cerebral	3	7 %
Hematoma Cerebelo	1	2 %
Hematoma Ventricular	1	2 %
LAD + H. Ventricular	1	2 %
Total	42	100 %

Abreviaturas:

H. = Hematoma

Epi. = Epidural

Sub. = Subdural

Cont. = Contusión

Difus. = Difusa

LAD = Lesión Axonal Difusa

so y como referencia geométrica la distancia media entre ambas tablas internas considerando como estructuras anatómicas mediales la glándula pineal y la región septal. Con ayuda de la gradilla milimetrada del TAC, calculamos los desplazamientos laterales de las estructuras mediales considerando como tal, aquellos superiores a 3 mm.

En esta serie de pacientes, el 52 % presentaba la línea media centrada y en el 48 % se consideró que la línea media estaba desplazada.

3.1.2.6. Tratamiento médico

Todos los pacientes de esta serie han seguido el mismo régimen de tratamiento médico. Las líneas maestras del tratamiento médico se han llevado a cabo en la «unidad de cuidados intensivos» con la estrecha colaboración del equipo médico de «intensivistas».

El tratamiento se ha basado en mantener la permeabilidad de las vías aéreas, un correcto intercambio gaseoso, volemia adecuada, equilibrio iónico y metabólico suficiente y por último medidas específicas de

tratamiento de la hipertensión endocraneal, que habitualmente se aplican en estos pacientes.

Tratamiento de la Hipertensión Endocraneal

Se considera que deben tratarse ascensos de la PIC por encima de 20 mmHg si persisten más de 15 minutos.

Se aplicaron a todos los pacientes la intubación orotraqueal y las medidas de ventilación asistida acompañada o no de hiperventilación con controles periódicos de la Pa CO₂ y Pa O₂.

Para adaptación al respirador en los casos necesarios se utilizó la morfina y relajantes musculares.

En función de las cifras de PIC se procedió a hiperventilación, habitualmente con presiones superiores a 20 mmHg y evitando bajar de 25 mmHg de Pa CO₂.

La infusión endovenosa de manitol al 20 % en bolos repetidos de 0,25 g/kg se ha utilizado a discreción en los tres primeros días tras el TCE si persistía la PIC elevada. El drenaje de Lcr a través de la sonda de monitorización de la PIC (ventricular o subdural) ha sido un sistema simple y eficaz para el control de los ascensos súbitos de PIC.

Ante incrementos incontrolables de PIC, siempre se practicó un estudio control de TAC en orden a descartar la aparición de un hematoma tardío o la descompensación de lesiones preexistentes, proseguido de cirugía inmediata si fue necesario. Finalmente como última medida en situaciones de ascensos de PIC incontrolables con los métodos expuestos, se procedió a la infusión de barbitúricos, iniciando con dosis bajas (0,5 mg/kg/h) y aumentando en función de la repercusión hemodinámica y de la respuesta sobre la PIC.

Otras medidas generales de tratamiento fueron: la incorporación de la cabeza unos 30 grados; el aporte calórico precoz de 1.500-2.000 calorías por vía enteral al 2/3 día; la profilaxis antibiótica con penicilina o cefalosporina; la impregnación y man-

tenimiento con hidantoinas y el estudio con TAC a las 48 horas y a los 7 días así como siempre que se consideró oportuno según la evolución del paciente.

El 50 % de los pacientes de este trabajo (21 pacientes) fueron objeto de tratamiento médico exclusivamente si se exceptúan las técnicas quirúrgicas de monitorización de la PIC.

3.1.2.7. Tratamiento Quirúrgico

El 50 % de los pacientes de este estudio, es decir 21 pacientes, precisaron algún tipo de intervención neuroquirúrgica, excluyendo la correspondiente a la implantación del «catéter» para la monitorización de la PIC. La indicación del tratamiento quirúrgico se ha basado en la presencia de lesiones ocupantes de espacio: hematomas epidurales, hematomas subdurales, contusiones hemorrágicas, etc.

La decisión del tratamiento quirúrgico versus tratamiento médico, se tomó a la vista del estado clínico del paciente y de los estudios de TAC, de acuerdo con la experiencia del neurocirujano responsable del caso.

Debemos mencionar que por término medio el tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente en el hospital y la decisión terapéutica (tras los exámenes pertinentes, incluido TAC) ha sido de 1 hora y 18 minutos con un mínimo de 25 minutos y un máximo de 4 horas y 50 minutos.

En los casos de tratamiento quirúrgico tardío (los menos), la decisión terapéutica fue tomada ante la evolución clínica del paciente, los datos ofrecidos por la monitorización de la PIC, de los Potenciales Evocados de Tronco, de los exámenes sucesivos de TAC y del intercambio de opiniones entre el médico intensivista y el neurocirujano.

3.1.2.8. Mortalidad

Para cuantificar las cifras de mortalidad de esta serie de pacientes se ha escogido

como fecha de referencia los seis meses tras el TCE.

Existe un acuerdo general en la literatura de considerar que a los seis meses, los resultados estadísticos de las series de pacientes TCE son bastante estables.

En este estudio, hemos recogido la mortalidad de un modo global, sin establecer discriminaciones entre las diversas causas directas o indirectas de la misma.

Si se considera que la población estudiada estaba potencialmente sana previamente a su TCEG, este último es la causa desencadenante de las fatales consecuencias sobre la vida de las personas afectadas. También hemos recogido la cifra de mortalidad más inmediata, al mes del TCE. Puesto que la valoración pronóstica la basaremos en los resultados obtenidos a los seis meses; habitualmente, cuando hablemos de mortalidad nos referiremos a esta mortalidad final o definitiva. Es importante tener presente esta consideración a la hora de establecer comparaciones estadísticas de resultados entre diferentes series de pacientes con TCEG.

En este estudio, la variación experimental en cuanto a la mortalidad al mes y la mortalidad final a los seis meses es de un incremento del 10 %.

3.1.2.9. Escala de calidad de vida. GOS

Para el estudio de los resultados clínicos a corto y medio plazo de estos pacientes con TCEG, hemos escogido la escala GOS pronóstica de Jennett y Bond (1975).³⁰ Esta escala aceptada universalmente consta de cinco «ítems» que describimos:

GLASGOW OUTCOME SCALE. GOS.

- Éxito
- Estado Vegetativo
- Afectación severa
- Afectación moderada
- Buena recuperación

La controversia se establece al prefijar el momento temporal más adecuado para considerar los resultados como fiables.

Es sorprendente apreciar que en muchos trabajos no se menciona el tiempo en que se cuantifican los resultados.

Interesa definir el margen de tiempo necesario que debe transcurrir tras el TCEG, para considerar que se han producido el mayor número posible de recuperaciones. La evidencia actual es que la mayoría de recuperaciones en estos pacientes se producen en los primeros seis meses. En este estudio se ha aplicado esta clasificación GOS a los seis meses considerando como «calidad de vida final» y es a la que nos referiremos al considerar los resultados.

3.2. Estudio de la Creatin-kinasa (CKBB)

3.2.1. Medios materiales

Se ha procedido al ensayo de las muestras tanto de suero como de Lcr mediante un procedimiento de radioinmunoensayo. Se utilizó un «kit» para la determinación de la fracción CK-B de Diagnostic System Laboratories Inc. (DSL).³¹

La conversación de las muestras una vez centrifugadas tuvo lugar en un congelador de los habituales en el laboratorio de UCI, con termómetro y alarmas, manteniendo las muestras hasta su análisis a -20 grados centígrados.

Las muestras de la curva estándar se ensayan por triplicado y las determinaciones de las muestras problema tienen lugar por duplicado.

3.2.2. Técnicas de estudio

La técnica de estudio ha sido el radioinmunoensayo. En un grupo reducido de casos, tanto de pacientes como de testigos, se procedió a doble análisis con técnica de radioinmunoensayo y técnica de electroforesis con objeto de verificar el buen comportamiento del radioinmunoensayo en nuestro medio, siendo los resultados comparativos coherentes.

Una vez obtenidas las muestras de sangre y Lcr (unos 4 cc) se procedió a centrifugación y el sobrenadante, es decir el suero y Lcr una vez identificados, se guardó en congelador en las condiciones señaladas. Por razones prácticas y económicas, las muestras se procesaron en series a medida que se recibían los «kit» de CK-B de la firma comercial proveedora.

Todas las muestras se mantuvieron congeladas hasta el momento del análisis que tuvo lugar dentro de un período inferior a 4 meses. Como precaución complementaria y con objeto de asegurar que no existiera una alteración en las lecturas de la concentración por el efecto de la congelación prolongada, se ensayaron simultáneamente muestras almacenadas en condiciones similares, en las que se conocía su concentración. Las muestras, almacenadas en alcuotas y analizadas en intervalos de 10 días, mantuvieron sus lecturas de concentración hasta 5 meses después de su almacenamiento.

El método de radioinmunoensayo utiliza estándares de CK-B humana para el diseño de la curva estándar en el rango de 0-100 ng/ml. Las muestras con niveles superiores al rango señalado son analizadas de nuevo diluidas con estándar -0 . La técnica es un RIA de doble anticuerpo, siendo el primero un anticuerpo de conejo frente a CK-B humana. Como medio precipitante utiliza una preparación de inmunoglobulina de cabra en polietilén-glicol.

Características del método RIA

Este método de RIA empleado, presenta una sensibilidad de 2 ng/ml expresando con ello el nivel más bajo de CK-BB que puede ser distinguido del estándar 0.

El coeficiente de variación intraensayo para una concentración de 10 ng/ml es del 8,7 % mientras que para una concentración de 9,8 ng/ml el coeficiente de variación interensayo es 10,6 %.

Al efectuar en tres ensayos diferentes un test de recuperación, añadiendo cantidades conocidas de CK-BB a un suero nor-

mal, el valor medio de recuperación resultó ser del 93,8 2,5 %.

Las pruebas de reactividad cruzada han demostrado que el anticuerpo frente a la fracción CK-B reacciona un 100 % con la CK-BB, mientras que lo hace en un 50 % con la CK-MB.

3.2.3. Grupo Testigo

Se consideró oportuno proceder en nuestro laboratorio al estudio de muestras de suero y Lcr de un grupo de población sana, en orden a contrastar nuestra técnica de estudio y establecer valores de normalidad.

3.2.3.1. Criterios de selección

Para diseñar el grupo de sujetos presuntamente normales, se encontraron las lógicas dificultades para la obtención de Lcr en personas sanas.

Por otra parte, se consideró esencial el poder obtener estudios de CK-BB en suero y Lcr del mismo voluntario normal, con interés en conocer si existía o no, una correlación entre ambos parámetros, en situaciones de normalidad.

Para estar incluido en el grupo testigo, se ha exigido una edad entre 25 y 60 años; carecer de antecedentes de patología cardíaca, pulmonar y prostática así como de antecedentes neoplásicos de cualquier índole.

Por lo expuesto, se diseñó como grupo testigo, previo consentimiento, una serie de pacientes que reuniendo las características mencionadas, ingresaron en el hospital, para la práctica de estudios «mielo-Tac» por presunta patología discal lumbar, no aclarada con los métodos de diagnóstico no invasivos a nuestro alcance.

Un segundo grupo que reunía las condiciones exigidas para actuar de testigo, se formó con voluntarios sanos (personal médico y de enfermería) que brindaron muestras de sangre para estudio en suero de CK-BB.

3.2.3.2. Estadística básica

Grupo Testigo Suero/LCR:

Tamaño de la muestra	24 casos
Varones	15 62,5 %
Hembras	9 37,55
Edad máxima	55 años
Edad mínima	28 años
Edad media	41 (+/-) 7

Grupo Testigo Suero (Staff sanitario)

Tamaño de la muestra	22 casos
Varones	13 59 %
Hembras	9 41 %
Edad máxima	60 años
Edad mínima	26 años
Edad media	36 (+/-) 8

3.2.3.3. Extracción de la muestra

a. Suero.

La extracción de la sangre se llevó a cabo a primera hora de la mañana en ayunas, a través de una punción venosa (5 cc). Las muestras fueron centrifugadas y el suero congelado a -20 g.c. a la espera del análisis.

b. Líquido cefalorraquídeo.

Las muestras de Lcr se obtuvieron en el área de radiología tras la punción lumbar previa a la introducción de contraste mielográfico. Por término medio se obtuvieron de 3 a 5 cc de Lcr que una vez centrifugado y debidamente identificado, se almacenó a -20 g.c. con su correspondiente muestra de suero. Las muestras de Lcr se obtuvieron el mismo día que las de plasma y como máximo a la 1/2 hora de la extracción de sangre.

3.2.4. Grupo Traumatismo craneoencefálico grave (TCEG)

Los criterios de inclusión en el estudio son los expuestos previamente.

3.2.4.1. Estadística básica. TCEG

Tamaño de la muestra	42	pacientes
Edad media	35	años
Edad máxima	70	años
Edad mínima	16	años
Desviación típica	19,57	
Varones	33	78,5 %
Hembras	9	21,5 %

3.2.4.2. Metodología

Puesto que la implantación del catéter ventricular o subdural para la monitorización de la PIC se efectúa por definición en las primeras horas tras el traumatismo craneal, se está en condiciones de obtener la primera muestra de Lcr para el análisis de la CK-BB muy precozmente.

Es así que la primera muestra de cada uno de los casos (suero y Lcr) se ha obtenido antes de transcurrir doce horas tras el traumatismo y en la mayoría de las ocasiones en las primeras seis horas. Las muestras de sangre y Lcr se han recogido simultánea y diariamente a lo largo de los tres primeros días tras el TCE.

Una vez centrifugadas y correctamente identificadas, se conservaron a -20 g.c. en el laboratorio hasta su análisis ulterior.

3.2.4.3. Extracción de la muestra

a. Suero.

La primera extracción se llevó a cabo en el «quirófano» de modo simultáneo a la implantación de la PIC y obtención de la primera muestra de Lcr. Las muestras sucesivas: segundo y tercer día se obtuvieron en el área de UCI a través de punción venosa o aprovechando una vía venosa central y desechando los primeros 10 cc de sangre, que se reponen.

Todas las muestras de sangre fueron de 5 cc y se procesaron, congelándose inmediatamente a su obtención en el laboratorio anexo.

b. Líquido cefalorraquídeo. LCR.

Como se apuntó, la primera muestra de

Lcr se obtuvo en quirófano en las primeras horas tras el TCE y corresponde al Lcr procedente de la punción ventricular o subdural.

Las sucesivas muestras del segundo y tercer día se obtuvieron por aspiración directa, con técnica estéril a través de una llave de tres pasos, del catéter implantado para la monitorización de la PIC.

Se recogieron unos 4 a 5 cc de Lcr, separando 1 cc para cultivo microbiológico y los 3 cc de Lcr restante como mínimo, se centrifugaron y congelaron de modo inmediato.

3.3. Análisis Estadístico

Dado el volumen considerable de información que se acumula en la elaboración de este estudio, se consideró desde su diseño el contar con apoyo informático.

Hemos contado con la ayuda del ordenador personal «Amstrad pc 1640 HD 20».³² Se ha establecido una estructura de base de datos en el programa «dBASE III Plus»³³ y en el programa «Sigma»³⁴ que nos permite recoger los diferentes «ítems» de cada caso estudiado y proceder a su tratamiento informático y estadístico. Para la confección de gráficos se ha utilizado el programa «Gemgraph».³⁵

Resultados

4.1. Resultados generales de la serie de pacientes TCEG

Se describen a continuación los resultados referentes a la calidad de vida, mortalidad, etc.

4.1.1. Escala de coma al ingreso

La puntuación de la GCS se establece al ingreso del paciente en el Hospital. Los resultados son como sigue:

GCS ingreso	
GCS 3	16 %
GCS 4	28 %
GCS 5	20 %
GCS 6	18 %
GCS 7	8 %
GCS >7	10 %

Como ya se ha mencionado previamente, en las primeras 12/24 horas, se produjeron variaciones en la GCS de este grupo de pacientes con TCEG; así algunos mejoraron su gradación GCS, mientras otros empeoraron, pero en todo caso todos los pacientes puntuaron en las primeras 24 horas una GCDS igual o inferior a 7.

4.1.2. Tratamiento médico versus quirúrgico

Paradójicamente la mitad de los pacientes TCEG precisaron cirugía por diversos motivos, independientemente del gesto quirúrgico correspondiente a la monitorización de la PIC no existiendo relación estadística entre la cirugía y la supervivencia o calidad de vida.

4.1.3. Mortalidad

Al analizar la mortalidad y supervivencia, la referencia son los resultados que acontecen al cabo de seis meses tras el Traumatismo craneal.

La mortalidad global de esta serie es de 26 pacientes, lo que supone una mortalidad a los seis meses del TCEG de un 62 %.

Transcurrido sólo un mes del TCEG, la cifra de mortalidad es menor: 22 pacientes, es decir del orden de un 52 %, pero a expensas de existir un mayor número de pacientes en síndrome vegetativo persistente.

Mortalidad TCEG	
1 mes del TCEG	22 52 %
6 mes del TCEG	26 62 %

* Grupo de 42 pacientes con TCEG y GCS = < 7.

4.1.4. Calidad de vida final

Al referirse a calidad de vida se sigue la clasificación de Jennett de 1975 (Glasgow outcome scale) (GOS).³⁰

Se ha analizado la calidad de vida de los pacientes de esta serie al mes del TCE y a los seis meses (CALVIDA y CALVIDAFIN en los programas informáticos que manejamos).

Como se verá en las tablas correspondientes, las diferencias que se establecen al comparar los resultados en estos intervalos de tiempo son pequeñas.

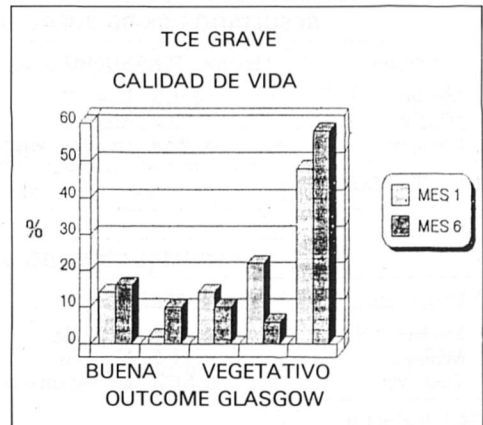
Quizás lo más destacable sea examinar lo que acontece con los pacientes en situación vegetativa.

Evolución pacientes vegetativos

	1 mes	6 meses	
P. vegetativos	8 casos	4 exitus	50 %
		2 vegetivo	25 %
		2 l. severa	25 %

Es decir, que ninguno de los pacientes en situación vegetativa obtiene una curación y que a los seis meses del TCEG el 75 % han fallecido o persisten en la misma situación; incrementando la mortalidad final de la serie a los seis meses en un 10 %.

TABLA I



4.2. Creatin-kinasa BB. (CKBB)

4.2.1. Resultados Grupo Testigo

Como se ha mencionado previamente se estudió la CKBB en dos grupos testigo:

- A— Grupo Staff sanitario.
- B— Grupo Suero/LCR (ciática).

En el grupo «staff sanitario» por razones obvias se analizó únicamente la CKBB en suero, siendo la cifra media de 2,05 ng/ml (método RIA).

En el grupo «Testigo» (ciática) la cifra media de CKBB en suero ha sido de 6,97 ng/ml y en LCR de 3,43 ng/ml.

Se considera como hallazgo destacable, la observación de estas diferencias apreciables en la concentración sérica de CKBB en ambos grupos. En la actualidad desconocemos la importancia de estas diferencias, pero quizás pudiera encontrarse alguna relación con la patología radicular del grupo «Testigo».

En este sentido nos remitimos a la publi-

cación de Sherwin 1969³⁶ que encontró cifras totales de CK elevadas en el LCR de pacientes con hernia discal lumbar.

En las tablas sucesivas se muestran los resultados estadísticos de estas determinaciones.

4.2.1.1. Correlación CKBB Suero & CKBB LCR

Se encontró una correlación entre los valores de CKBB Suero y CKBB Lcr en este grupo Testigo, siendo el coeficiente de correlación de 0,77 ($p < 0,05$).

Esta correlación manifiesta permite establecer con significación estadística una regresión lineal e inferir la consiguiente fórmula aritmética de regresión:

$$P < 0,01$$

CKBB Suero = $3,5537 + 0,99648 * \text{CKBB Lcr}$
 En las páginas sucesivas se presentan los datos correspondientes a los estudios de correlación y regresión lineal entre la CKBB Suero y la CKBB Lcr en el grupo testigo (ciática).

RESULTADOS CK-BB SUERO. STAFF SANITARIO					
Condición:	Variable: CKBBSUERO		Transf.:		
Media:	2,0564	Desv. Típ.:	0,9755	Tamaño:	22
Mínimo:	0,9	Máximo:	4	Rango:	3,1
Coef. Var:	47,4382	Err. est. media:	0,20798		

S CKBBSUERO

RESULTADOS CK-BB SUERO GRUPO TESTIGO SUERO/LCR (CIÁTICA)					
Condición:	Variable: TCKBSUERO		Transf.:		
Media:	6,975	Desv. Típ.:	3,4223	Tamaño:	24
Mínimo:	2,2	Máximo:	13,1	Rango:	10,9
Coef. Var:	49,0658	Err. est. media:	0,69858		

BAS TCKBSUERO

RESULTADOS CK-BB LCR GRUPO TESTIGO (CIÁTICA)					
Condición:	Variable: TCKBLCR		Transf.:		
Media:	3,4333	Desv. Típ.:	2,6614	Tamaño:	24
Mínimo:	0,2	Máximo:	8,3	Rango:	8,1
Coef. Var:	77,5173	Err. est. media:	0,54326		

BAS TCKBLCR

Correlación CK-BB/Lcr (testigo)

N.º de variables = 2

Opciones:

1. Todos = 1
2. Significativos ($p < 0,05$) = 1
3. No significativos = 0
4. Final.

	Coef. Cor.	Tamaño	Lim. Inf.	Lim. Sup.
TCKBLCR	0,77493	24	0,54048	0,8977

COR TCKSUERO: TCKBLCR

Término	Coef.	Err. est.	Signif.
Indepen.	3,5537	0,74683	Sí
TCKBLCR	0,99648	0,17328	Sí

Tamaño = 24 R = 0,77493 R² = 0,60051

LIN TCKBSUERO: TCKBLCR

4.2.2 Resultados grupo TCEG (Suero/Lcr)

Los estudios de CKBB se realizaron como se ha explicado previamente en 42 pacientes con TCEG.

Se presentan los resultados analíticos de la CKBB en el suero y Lcr de estos pacientes durante los tres primeros días tras el TCEG (días A-B-C).

Se ha estudiado la posible correlación de los valores de CKBB en suero y Lcr de los pacientes TCEG a lo largo de los tres pri-

meros días tras el TCEG, no existiendo tal. Se presenta el listado con los valores de CKBB en suero y Lcr de esta casuística, así como los valores medios de todos ellos.

Dado que el proceso de destrucción tisular y vertido a Lcr y suero de los marcadores de lesión es un proceso dinámico y con una posible relación temporal, se consideró establecer el Perfil de la CKBB a lo largo de los días de estudio.

Este Perfil puede permanecer igual (sin cambios importantes) subir o bajar, teniendo en cuenta que se contabilizan sólo las oscilaciones superiores a 3 ng/ml.

Se ha aplicado también un estudio de correlación entre el Perfil de la CKBB Suero y la CKBB Lcr, no existiendo tal.

A la vista de los resultados analíticos en nuestro medio de la CKBB Suero y Lcr en los grupos testigos y en el grupo de TCEG se pueden establecer unas cifras o dinteles de normalidad a partir de los cuales se considerarán elevaciones de la CKBB.

Se estiman como cifras normales de CKBB, aquellos valores que no superen la cifra Media +2 desviaciones estándar.

Intentando ser lo más rigurosos posible, se escogerán las cifras correspondientes al grupo testigo «ciática» que al ser algo más elevadas que el grupo staff discriminan mejor el límite de normalidad.

Según este cálculo se calificarán en nuestro estudio como cifras Normales/Altas de CKBB:

REGRESIÓN CK-BB SUERO/CK-BB LCR

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
TCKBSUERO	6,975	3,4223	0,69858	2,2	13,1	24
TCKBLCR	3,4333	2,6614	0,54326	0,2	8,3	24

LIN TCKBSUERO: TCKBLCR

Factor	Varianza	G.L.	F	Nivel sig.
Regresión	161,7687	1	33,0704	p < 0,01
Residual	4,8917	22		

	Normal	Alta
CKBB Suero	<14 ng/ml	>14 ng/ml
CKBB LCR	< 9 ng/ml	> 9 ng/ml

A tenor de esta clasificación, se observará en las tablas sucesivas como entre un 60 % a un 70 % de los pacientes con TCEG estudiados, cursan con cifras elevadas de CKBB en Suero y Lcr.

Se presentan a continuación los resultados estadísticos de los diferentes valores mencionados.

4.2.3. CKBB Suero/Lcr. Supervivencia y calidad de vida

Al estudiar los valores de la CKBB en el suero y Lcr de estos pacientes, se debe tener presente que todos han sufrido un TCEG lo que es congruente con el resultado general de que tanto en Suero como en Lcr las cifras halladas de CKBB se encuentran habitualmente por encima de la normalidad.

Las muestras de Suero y LCR analizadas para la CKBB el primer día no parecen tener una correlación pronóstica estadísticamente significativa, mientras que el segundo y tercer día sí se da esta relación.

La explicación puede deberse a que en esta serie de pacientes con TCEG las muestras del primer día se obtuvieron muy precozmente y en general antes de las 8/10 horas tras el TCE, con un margen de tiempo limitado para el supuesto vertido masivo de la CKBB al Lcr y Suero.

Los resultados de la determinación de CKBB en Suero y Lcr de los días 2 y 3 son estadísticamente significativos en relación a la supervivencia y sin grandes diferencias.

En términos absolutos, salvo en un caso de un paciente con un hematoma subdural agudo que presentó una cifra muy elevada de CKBB en Lcr el primer día (130,6 ng/ml) y que tras la cirugía descendió a cifras de 16,4 ng/ml; ningún paciente de este estudio con cifras de CKBB Licuoral superiores a 25 ng/ml ha sobrevivido.

Si se consideran como cifras altas de CKBB en Suero y Lcr, aquellas que superan los 14 ng/ml y 9 ng/ml respectivamente, se constatará como entre un 60 % a un 75 % de los pacientes con cifras Altas de CKBB (dependiendo del día) fallecen.

En lo referente al Perfil de la CKBB en Suero y Lcr a lo largo de los tres días de estudio, no se encontró relación pronóstica estadísticamente significativa con la CKBB Suero mientras que la relación del Perfil de la CKBB Lcr tanto con la supervivencia como con la calidad de vida final es evidente con una $P < 0,01$.

Tras el estudio de estos resultados se puede citar que el 86 % de los pacientes con Perfil CKBB Lcr ascendente cursan exitus. Parece deducirse que la correlación pronóstica es mayor con la supervivencia que con la calidad de vida.

Finalmente mencionar que los pacientes TCEG con cifras de CKBB Licuoral superiores a 25 ng/ml y Perfil ascendente evolucionan muy desfavorablemente.

Se muestran en las Tablas sucesivas los gráficos y datos correspondientes a los resultados mencionados.

PERFIL DE LA CK-BB SUERO (CKBS) y LCR (CKBL)

Nombre	FA	%
Sube	14	33,3333
Igual	5	11,9048
Baja	23	54,7619

Total = 42
FRE PFILCKBS

Nombre	FA	%
Sube	23	54,7619
Igual	7	16,6667
Baja	12	28,5714

Total = 42
FRE PFILCKBL

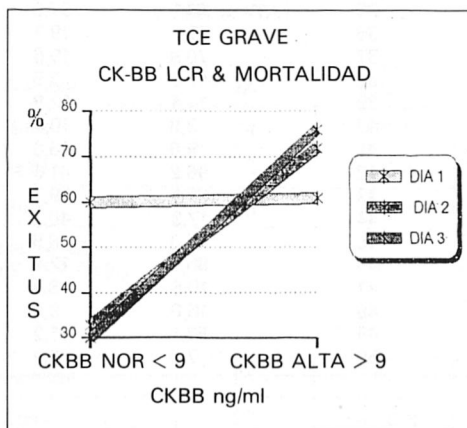
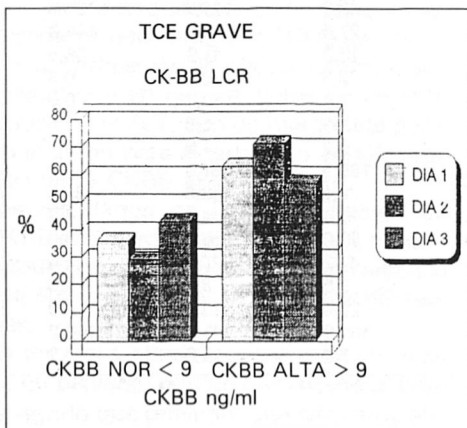
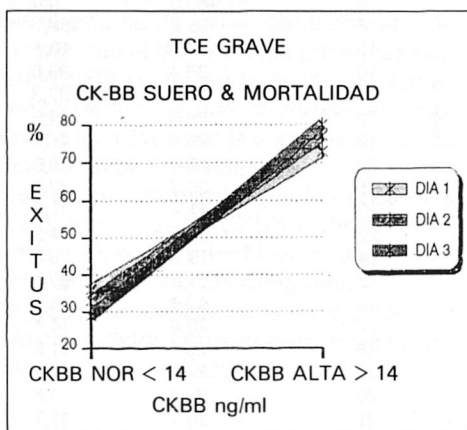
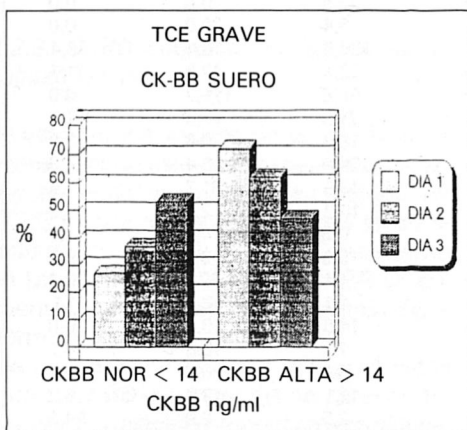
LISTADO GLOBAL DE LA CK-BB SUERO Y CK-BB LCR

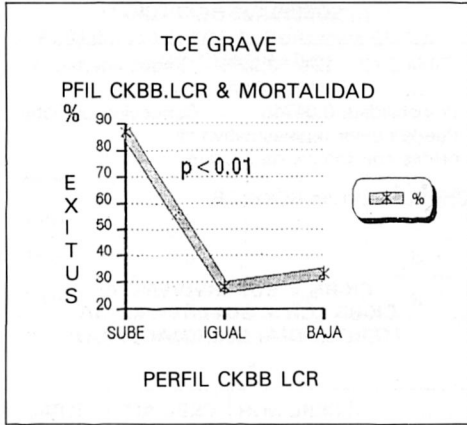
FRE CCKBLCR Registro #	ACKBSUERO	BCKSUERO	CCKBSUERO	ACKBLCR	BCKBLCR	CCKBLCR
1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
9	12,7	14,5	17,0	0,0	12,6	3,8
10	0,0	18,1	23,8	11,3	23,3	19,3
11	25,2	24,7	27,0	25,5	30,1	13,0
12	15,9	28,4	0,0	17,9	21,8	0,0
13	480,0	0,0	0,0	33,5	0,0	0,0
14	35,8	159,7	0,0	6,4	30,0	0,0
15	37,9	18,4	20,6	130,6	16,4	16,4
16	36,4	39,6	29,6	12,4	47,8	31,7
17	18,2	32,3	0,0	58,6	176,7	0,0
18	28,6	44,3	54,1	71,6	16,5	17,3
19	38,4	48,1	0,0	18,3	120,0	0,0
20	48,6	30,9	7,5	20,9	16,4	6,6
21	39,7	27,3	9,9	13,5	91,7	21,5
22	11,4	11,8	12,5	10,2	2,7	2,9
23	37,7	14,2	7,5	0,8	4,4	4,1
24	10,3	9,8	14,0	8,0	3,2	9,3
25	81,5	67,1	0,0	4,1	47,1	0,0
26	42,4	35,4	29,8	8,1	13,4	11,1
27	20,4	14,4	8,3	14,5	10,3	0,0
28	20,1	11,8	7,7	7,1	10,6	24,1
29	17,0	7,7	10,4	8,1	6,8	7,2
30	25,7	7,5	5,2	12,1	13,3	6,2
31	25,2	11,7	10,3	2,5	2,9	54,3
32	10,1	8,6	8,9	10,8	4,5	6,5
33	13,5	17,6	11,8	28,5	26,1	67,8
34	19,9	16,0	17,3	12,0	19,2	20,7
35	64,1	57,9	30,1	83,9	123,7	97,6
36	97,2	19,7	18,9	27,4	10,3	144,3
37	70,9	19,6	14,9	16,8	11,9	36,5
38	11,8	3,5	4,9	2,5	0,5	0,6
39	14,4	12,8	0,0	7,5	10,7	0,0
40	3,8	10,3	12,7	19,6	6,6	2,5
41	9,6	16,8	27,3	0,2	1,8	6,7
42	96,2	41,6	0,0	160,9	81,5	0,0
43	32,1	29,7	45,3	8,1	138,0	83,6
44	17,3	40,3	5,8	7,4	4,4	4,9
45	5,3	8,5	0,0	10,0	15,2	0,0
46	85,5	12,4	0,0	41,2	70,1	0,0
47	10,6	8,4	4,7	3,5	8,4	5,8
48	16,0	9,6	11,1	20,0	23,7	0,0
49	57,1	31,2	20,3	141,9	141,7	160,2
50	7,9	5,7	4,1	3,0	4,0	3,7

ESTADÍSTICA BÁSICA DE LA CK-BB SUERO Y CK-BB LCR

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
ACKBSUERO	29,7179	22,0624	4,1694	3,8	97,2	28
BCKBSUERO	20,7286	13,5782	2,566	3,5	57,9	28
CCKBSUERO	16,8964	12,4488	2,3526	4,1	54,1	28
ACKBLCR	24,8929	36,8035	6,9552	0,2	141,9	28
BCKBLCR	27,7607	41,8495	7,9088	0,5	141,7	28
CCKBLCR	30,9679	42,5023	8,0322	0,6	160,2	28

LIN ACKBSUERO; BCKBSUERO; CCKBSUERO; ACKBLCR; BCKBLCR; CCKBLCR.





**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA
(SEGUNDO DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBS NOR	CKBS ALT	TOTAL
Sí	10	6	16
No	5	20	25
Total	15	26	41

CHI SOBREVIVE; BCKBSUERO

SOBREVIVE BCKBSUERO

Tabla 2x2	CHI ² : 5,8741	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,01537	Corrección de Yates	

CHI SOBREVIVE; BCKBSUERO

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA (SEGUNDO DÍA) (VARIANZA)**

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
Sí	14,8437	10,1715	2,5429	3,5	40,3	16
No	32,416	30,8149	6,163	7,7	159,7	25

AN1 BCKBSUERO; SOBREVIVE

Media global:	25,5585	Tamaño global:	41
Varianza Factorial:	3012,5265	Grados de libertad:	1
Varianza Residual:	624,1337	Grados de libertad:	39
	F. Experimental: 4,8267		
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)		

AN1 BCKBSUERO; SOBREVIVE

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA (TERCER DÍA) (VARIANZA)**

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
Sí	10,12	5,8466	1,5096	4,1	23,8	15
No	22,4412	12,8682	3,121	7,5	54,1	17

AN1 CCKBSUERO; SOBREVIVE

Media global:	16,6656	Tamaño global:	32
Varianza Factorial:	1209,747	Grados de libertad:	1
Varianza Residual:	104,2668	Grados de libertad:	30
	F. Experimental: 11,6024		
	SIGNIFICATIVO (p < 0,01)		

AN1 CCKBSUERO; SOBREVIVE

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB SUERO Y SUPERVIVENCIA
(TERCER DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBS NOR	CKBS ALT	TOTAL
Sí	12	3	15
No	5	12	17
Total	17	15	32

CHI SOBREVIVE; CCKBSUERO

SOBREVIVE CCKBSUERO

Tabla 2x2	CHI ² : 6,2839	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,01218	Corrección de Yates	

CHI SOBREVIVE; CCKBSUERO

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB LCR SUERO Y SUPERVIVENCIA
(SEGUNDO DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBL NOR	CKBL ALT	TOTAL
Sí	8	8	16
No	4	21	25
Total	12	29	41

CHI SOBREVIVE; BCKBLSUERO

SOBREVIVE BCKBLCR

Tabla 2x2	CHI ² : 3,9292	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,04746	Corrección de Yates	
Puede no ser representativo: 1 celdas con menos de 5 casos		

CHI SOBREVIVE; BCKBLCR

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB LCR Y SUPERVIVENCIA
(TERCER DÍA) CHI CUADRADO**

	CKBL NOR	CKBL ALT	TOTAL
Sí	9	4	13
No	4	13	17
Total	13	17	30

CHI SOBREVIVE; CCKBLCR

SOBREVIVE CCKBLCR

Tabla 2x2	CHI ² : 4,5429	Grados libertad: 1
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)	
Probabilidad: 0,03306	Corrección de Yates	

CHI SOBREVIVE; CCKBLCR

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
CK-BB LCR Y SUPERVIVENCIA (TERCER DÍA) (VARIANZA)**

Variable	Media	Desv. típ.	Err. est.	Mínimo	Máximo	Tamaño
Sí	8,3692	7,1227	1,9755	0,6	24,1	13
No	45,9647	49,1026	11,9091	3,8	160,2	17

AN1 CCKBLCR; SOBREVIVE

Media global:	29,6733	Tamaño global:	30
Varianza Factorial:	10412,1922	Grados de libertad:	1
Varianza Residual:	1399,4967	Grados de libertad:	28
	F. Experimental: 7,44		
	SIGNIFICATIVO (p < 0,05)		

AN1 CCKBLCR; SOBREVIVE

**CK-BB Y SUPERVIVENCIA
PERFIL CK-BB LCR Y SUPERVIVENCIA
(CHI CUADRADO)**

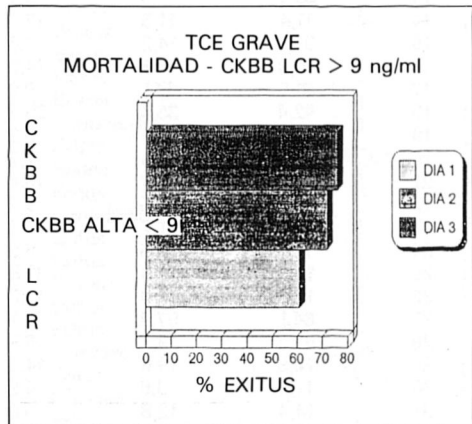
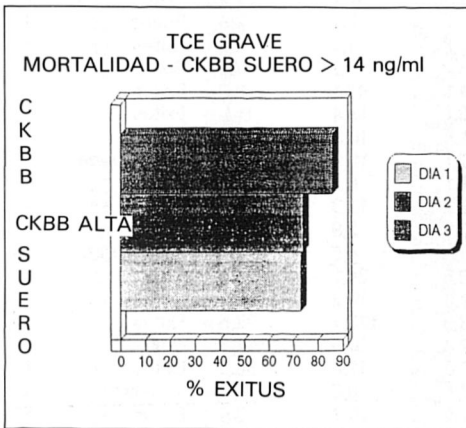
	SÍ	NO	TOTAL
Sube	3	20	23
Igual	5	2	7
Baja	8	4	12
Total	16	26	42

CHI PFIL.CKBL; SOBREVIVE

PFIL.CKBL SOBREVIVE

Tabla 3x2 CHI²: 13,5727 Grados libertad: 2
SIGNIFICATIVO (p < 0,01)
Probabilidad: 0,00113
Puede no ser representativo: 3
celdas no menos de 5 casos

CHI PFIL.CKBL; SOBREVIVE



**CK-BB Y CALIDAD DE VIDA
PERFIL CK-BB LCR Y CALIDAD DE VIDA (CHI CUADRADO)**

	Buena	I. moderada	I. severa	Vegetativo	Exitus	Total
Sube	2	1	0	0	20	23
Igual	1	1	1	2	2	7
Baja	3	3	2	0	4	12
Total	6	5	3	2	26	42

CHI PFIL.CKBL; CALVIDAFIN

PFIL.CKBL CALVIDAFIN

Tabla 3x5 CHI²: 23,1698 Grados libertad: 8
SIGNIFICATIVO (p < 0,01)
Probabilidad: 0,00315
Puede no ser representativo: 13
celdas con menos de 5 casos

CHI PFIL.CKBL; CALVIDAFIN

RESULTADOS CK-BB SUERO/CK-BB LCR									
Registro #	RVIVE	ACKBSUERO	BCKBSUERO	CCKBSUERO	ACKBLCR	BCKBLCR	CCKBLCR	CALVIDAFIN	SUF
1		12,7	14,5	17,0	0,0	12,6	3,8	Exitus	F
2		0,0	18,1	23,8	11,3	23,3	19,3	Buena	T
3		25,2	24,7	27,0	25,5	30,1	13,0	Exitus	F
4		15,9	28,4	0,0	17,9	21,8	0,0	Buena	T
5		480,0	0,0	0,0	33,5	0,0	0,0	Exitus	F
6		35,8	159,7	0,0	6,4	30,0	0,0	Exitus	F
7		37,9	18,4	20,6	130,6	16,4	16,4	I. moderada	T
8		36,4	39,6	29,6	12,4	47,8	31,7	Exitus	F
9		18,2	32,3	0,0	58,6	176,7	0,0	Exitus	F
10		28,6	44,3	54,1	71,6	16,5	17,3	Exitus	F
11		38,4	48,1	0,0	18,3	120,0	0,0	Exitus	F
12		48,6	30,9	7,5	20,9	16,4	6,6	I. severa	T
13		39,7	27,3	9,9	13,5	91,7	21,5	Exitus	F
14		11,4	11,8	12,5	10,2	2,7	2,9	Buena	T
15		37,7	14,2	7,5	0,8	4,4	4,1	Exitus	F
16		10,3	9,8	14,0	8,0	3,2	9,3	Buena	T
17		81,5	67,1	0,0	4,1	47,1	0,0	Exitus	F
18		42,4	35,4	29,8	8,1	13,4	11,1	Exitus	F
19		20,4	14,4	8,3	14,5	10,3	0,0	Buena	T
20		20,1	11,8	7,7	7,1	10,6	24,1	I. moderada	T
21		17,0	7,7	10,4	8,1	6,8	7,2	Exitus	F
22		25,7	7,5	5,2	12,1	13,3	6,2	Buena	T
23		25,2	11,7	10,3	2,5	2,9	54,3	Exitus	F
24		10,1	8,6	8,9	10,8	4,5	6,5	I. moderada	T
25		13,5	17,6	11,8	28,5	26,1	67,8	Exitus	F
26		19,9	16,0	17,3	12,0	19,2	20,7	Exitus	F
27		64,1	57,9	30,1	83,9	123,7	97,6	Exitus	F
28		97,2	19,7	18,9	27,4	10,3	144,3	Exitus	F
29		70,9	19,6	14,9	16,8	11,9	36,5	Exitus	F
30		11,8	3,5	4,9	2,5	0,5	0,6	I. severa	T
31		14,4	12,8	0,0	7,5	10,7	0,0	Exitus	F
32		3,8	10,3	12,7	19,6	6,6	2,5	I. severa	T
33		9,6	16,8	27,3	0,2	1,8	6,7	Exitus	F
34		96,2	41,6	0,0	160,9	81,5	0,0	Exitus	F
35		32,1	29,7	45,3	8,1	138,0	83,6	Exitus	F
36		17,3	40,3	5,8	7,4	4,4	4,9	I. moderada	T
37		5,3	8,5	0,0	10,0	15,2	0,0	Exitus	F
38		85,5	12,4	0,0	41,2	70,1	0,0	Exitus	F
39		10,6	8,4	4,7	3,5	8,4	5,8	I. moderada	T
40		16,0	9,6	11,1	20,0	23,7	0,0	Vegetativo	T
41		57,1	31,2	20,3	141,9	141,7	160,2	Exitus	F
42		7,9	5,7	4,1	3,0	4,0	3,7	Vegetativo	T

4.2.4. CKBB y Escala de Coma

Se estudia la posible relación entre las determinaciones de CKBB Suero y Lcr y la mayor o menor profundidad del coma en los pacientes con TCEG.

Si hasta el momento en el desarrollo de este trabajo se ha destacado la existencia de una relación entre cifras altas de CKBB con mal pronóstico y viceversa la mayor profundidad del Coma (menor puntuación

GCS) tiene una directa relación con la supervivencia, se podría inferir que probablemente en los pacientes en Coma profundo se contemplen cifras elevadas de CKBB. Para este estudio se ha dividido la CKBB en normal y alta en función de las cifras de 9 ng/ml y 14 ng/ml para el Lcr y Suero respectivamente.

Con la ayuda del programa estadístico, se cruzan los datos correspondientes a la CKBB en Suero y LCR con las diversas

PERFIL CK-BB SUERO/CK-BB LCR & PRONÓSTICO

Registro #	PERFILCKBS	PERFILCKBL	CALVIDAFIN	SUPERVIVE
1	Sube	Baja	Exitus	F
2	Sube	Sube	Buena	T
3	Sube	Baja	Exitus	F
4	Sube	Sube	Buena	T
5	Sube	Sube	Exitus	F
6	Sube	Sube	Exitus	F
7	Baja	Baja	l. moderada	T
8	Baja	Sube	Exitus	F
9	Sube	Sube	Exitus	F
10	Sube	Baja	Exitus	F
11	Sube	Sube	Exitus	F
12	Baja	Baja	l. severa	T
13	Baja	Sube	Exitus	F
14	Igual	Baja	Buena	T
15	Baja	Sube	Exitus	F
16	Sube	Igual	Buena	T
17	Baja	Sube	Exitus	F
18	Baja	Igual	Exitus	F
19	Baja	Baja	Buena	T
20	Baja	Sube	l. moderada	T
21	Baja	Igual	Exitus	F
22	Baja	Baja	Buena	T
23	Baja	Sube	Exitus	F
24	Igual	Baja	l. moderada	T
25	Igual	Sube	Exitus	F
26	Igual	Sube	Exitus	F
27	Baja	Sube	Exitus	F
28	Baja	Sube	Exitus	F
29	Baja	Sube	Exitus	F
30	Baja	Igual	l. severa	T
31	Igual	Sube	Exitus	F
32	Sube	Baja	l. severa	T
33	Sube	Sube	Exitus	F
34	Baja	Baja	Exitus	F
35	Sube	Sube	Exitus	F
36	Baja	Baja	l. moderada	T
37	Igual	Sube	Exitus	F
38	Baja	Sube	Exitus	F
39	Baja	Igual	l. moderada	T
40	Baja	Igual	Vegetativo	T
41	Baja	Sube	Exitus	F
42	Baja	Igual	Vegetativo	T

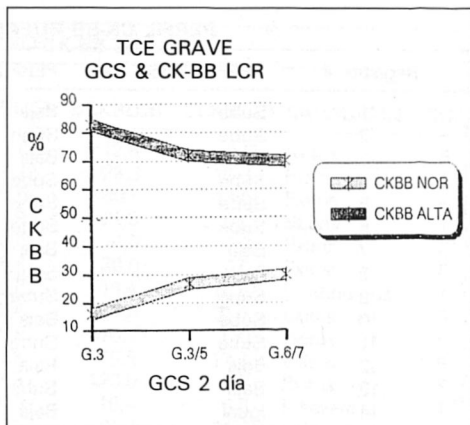
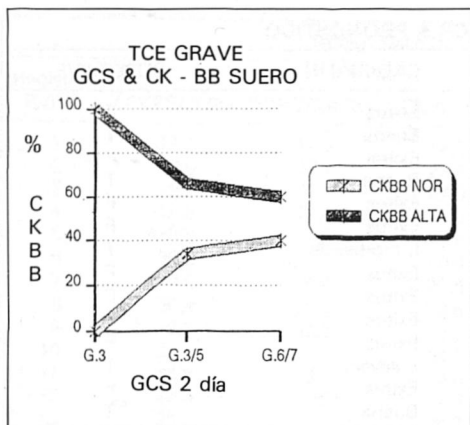
puntuaciones diarias de la Escala de Comas (GCS) a base de asociaciones cualitativas: Chi Cuadrado.

En primer lugar se observa una falta de significación estadística que puede atribuirse a que con la «parcelación» en varias categorías la muestra queda reducida.

Porcentualmente a medida que disminuye la puntuación GCS se incrementa el número de pacientes con cifras de CKBB altas tanto en Suero como en Lcr.

Los pacientes con puntuaciones muy bajas GCS, en la mayoría de los casos cursan con cifras altas de CKBB tanto en Suero como en Lcr: así para una puntuación GCS de 3 el primer día tras el TCE, el 80 % de los pacientes cursan con cifras altas de CKBB, tanto en Suero como en Lcr y para una GCS = <5 la cifra porcentual de CKBB «alta» decrece a un 65 %.

Se presentan gráficos y tablas correspondientes a estas asociaciones.



5. Discusión

5.1. Grupo Control

Se consideró necesario el realizar un estudio de la CKBB en Suero y Lcr de población sana de nuestro entorno y en las condiciones de trabajo propias del laboratorio que participó en este trabajo. Aunque en trabajos anteriores (Bonaventura 1987)¹ no se encuentra correlación entre las cifras de CKBB en personas sanas y la edad, se ha procurado que la edad de la población control sea superponible a la de la serie de pacientes TCEG.

	Edad media	Varones	Hembras
Grupo Staff	36± 8	59 %	41 %
Grupo Testigo	41± 7	62 %	38 %
Grupo TCEG	36±19	78 %	22 %

El grupo control está constituido por dos series de voluntarios diferentes: Testigo (ciática) y Staff.

Grupo Testigo (ciática):

es el grupo que corresponde al diseño inicial de patrón de normalidad para el estudio de la CKBB en Suero y Lcr.

Se trató del modelo más asequible a nuestro alcance para obtener muestras de Suero y Lcr en pacientes sin patología del sistema nervioso central y en los que la obtención de las muestras, especialmente la del Lcr no supusiera una agresión extem-

poránea no justificable por mero interés académico.

A estos pacientes afectados de síndrome ciático y con estudios de TAC espinal convencional confuso, propuestos para estudio de «Radiculografía» y «Mielo-Tac» se les solicitó voluntariamente una muestra de Suero y Lcr al practicar la «Radiculografía».

Las características de edad son superponibles a las del grupo de pacientes TCEG. Grupo Staff:

al observar en el primer grupo control diseñado (Testigo) unos resultados sensiblemente superiores a los habituales en la Literatura, se propuso establecer una nueva determinación en una población supuestamente normal, que en esta ocasión, surgió de modo espontáneo entre el personal que trabajó en el proyecto.

Lógicamente en este grupo «Staff» el estudio se limitó exclusivamente al análisis de la CKBB en Suero, siendo sus resultados muy similares a lo señalado en las diferentes publicaciones:

Es difícil establecer estudios comparativos de CKBB en sujetos normales, dado que los métodos de determinación difieren con frecuencia y el volumen de las series es heterogéneo.

Las cifras de normalidad de la CKBB licuoral propuestas se encuentran a un nivel intermedio en relación a otras publicaciones siendo razonable el valor límite de 9 ng/ml

CKBB. VALORES DE NORMALIDAD. RIA			
	CKBB Suero	CKBB Lcr	L.S.*
T. «Ciática»	6,97 ng/ml	—	14,00 ng/ml
T. «Ciática»	—	3,43 ng/ml	9,00 ng/ml
T. «Staff»	2,05 ng/ml	—	4,00 ng/ml
Bonaventura (1)	—	1,88 ng/ml	4,68 ng/ml
Vaagenes (18)	—	?	4,00 ng/ml
Bell (16)	—	7,50 ng/ml	11,90 ng/ml
Bell (16)	2,90 ng/ml	—	3,60 ng/ml

* Límite superior = media + 2 ds.

como cifra de CKBB Licuoral a partir de la cual se consideran valores elevados.

Referente a los valores de CKBB en suero, la serie del grupo «Staff» parece estar más en consonancia con lo publicado, sin embargo en el desarrollo de su trabajo, Bell (1987)¹⁶ considera que la cifra de 13 ng/ml es el límite de normalidad, muy en línea con los valores propuestos de 14 ng/ml del grupo «Ciática».

En la actualidad desconocemos si las diferencias ostensibles encontradas entre el grupo «Ciática» y el grupo «Staff» tienen algún significado; únicamente mencionar la referencia de Sherwin (1969)³⁶ que encuentra valores elevados de CK total en Lcr de pacientes con «hernia discal lumbar».

5.2. Grupo pacientes con TCEG

Se ha considerado como cifra límite de normalidad, el valor resultante de la suma del valor medio más dos desviaciones estándar.

Se estableció como cifra límite de normalidad para la CKBB Suero 14 ng/ml y para la CKBB Lcr 9 ng/ml.

A tenor de este criterio el 70 % de los pacientes con TCEG estudiados cursaron con cifras elevadas de CKBB en Suero y Lcr los dos primeros días tras el TCE, descendiendo a un 50 % el tercer día.

La correlación pronóstica de las cifras de CKBB con la supervivencia de los pacientes con TCEG queda fuera de duda y este trabajo corrobora las experiencias previas. La determinación de la CKBB tanto en Suero como en Lcr tiene valor pronóstico,

destacando el segundo día como el de mayor sensibilidad en lo referente al Lcr con una $P < 0,01$ y el tercer día para la CKBB Suero con valor de probabilidad similar $P < 0,01$.

En este sentido nuestra experiencia difiere de la descripción de Niedeggen 1989³⁷ que considera las primeras seis horas tras el TCE como período de tiempo suficiente para que las determinaciones de CKBB en Suero tengan valor pronóstico, careciendo de valor adicional las determinaciones sucesivas.

En el presente trabajo el comportamiento pronóstico de la CKBB aumenta a medida que transcurre el tiempo, siendo el intervalo de 24/48 horas el momento de mayor significación pronóstica, probablemente porque traduce también fenómenos de daño cerebral secundario.

Para analizar estadísticamente este aspecto, se ha diseñado el concepto de «Perfil» de la CKBB a lo largo de los tres días de estudio.

Curiosamente el comportamiento del «Perfil» de la CKBB en Suero en relación con la supervivencia carece de significación lo que quizá coincida con alguna de las observaciones de Niedeggen³⁷ en este sentido: mientras que el «Perfil» de la CKBB licuoral se presenta con una gran significación estadística $P < 0,01$ tanto de cara a la supervivencia como a la calidad de vida. El incremento progresivo de la CKBB licuoral en nuestra serie es sinónimo de empeoramiento y mal pronóstico.

La conclusión de Niedeggen³⁷ que afirma como ningún paciente con cifras de CKBB en Suero superiores a 50 ng/ml sobrevive,

se confirma en este estudio, ya que todos los pacientes en esta situación cursaron exitos.

Las cifras elevadas de CKBB acontecen con mayor frecuencia en lesiones parenquimatosas asociadas o no con hematomas subdurales agudos que por otra parte suelen ser las lesiones más desfavorables.

Por exigencias del estudio, la mayoría de los pacientes con TCEG presentaron una puntuación GCS al ingreso igual o inferior a 7 y consecutivamente en esta serie las cifras medias de la CKBB Suero y LCR a lo largo de los tres días del estudio fueron siempre elevadas.

Si se analiza la CKBB en Suero y Lcr en relación a las diferentes puntuaciones de la GCS (tabla adjunta), aparece una tendencia muy acusada a encontrar porcentualmente cifras más elevadas de CKBB a medida que se profundiza en el Coma, es decir que disminuya la puntuación GCS. Esta aparente relación entre la CKBB y la GCS carece sin embargo de una suficiente significación estadística coincidiendo nuestras observaciones en este sentido con las de Niedgen³⁷ que tampoco encuentra relación entre ambos predictores. Born 1984²⁰ aprecia una correlación estadística entre las cifras de CKBB licuoral precoz (primeras 24 horas) tras el TCE y la puntuación GCS al ingreso con un coeficiente $R = -0,65$.

Establece un estudio de regresión lineal, a nuestro juicio discutible ya que relaciona un factor cuantitativo: concentración de CKBB Lcr con otro relativamente cualitativo: gradación GCS.

El análisis del Perfil de la CKBB licuoral se presenta como muy significativo tanto como predictor pronóstico de supervivencia como a largo plazo.

La facilidad de obtención de muestras de Suero de los pacientes y la significación pronóstica manifiesta de la determinación de la CKBB en Suero el segundo y tercer día tras el TCEG ofrece un campo de trabajo prometedor; puesto que en similitud a lo que acontece con el daño miocárdico, la posibilidad de cuantificar de al-

CKBB Suero (primer día)

	CKBB normal	CKBB alta
GCS.3	16 %	83 %
GCS.3/4/5	22 %	77 %
GCS.6/7	45 %	54 %

CKBB LCR (primer día)

	CKBB normal	CKBB alta
GCS.3	20 %	80 %
GCS.3/4/5	33 %	66 %
GCS.6/7	41 %	58 %

guna manera la magnitud de lesión encefálica tras un simple análisis de sangre parece de gran trascendencia práctica.

Curiosamente no se han encontrado grandes diferencias en la capacidad de predicción entre la CKBB licuoral o en Suero, en los estudios aislados.

Es en el estudio del comportamiento diario de la CKBB licuoral, es decir en el «Perfil» donde se manifiesta la superioridad de las determinaciones licuorales.

Conclusiones

1. Se demuestra la posibilidad de monitorizar de modo rutinario la isoenzima BB de la Creatin-Kinasa (CKBB), en un ambiente hospitalario asistencial, en pacientes con Traumatismo Craneoencefálico Grave (TCEG).
2. La mortalidad global de nuestra serie de pacientes con TCEG, al mes del traumatismo es del 52 %. Cifra en el límite superior de la media, si comparamos otras series.
3. Los pacientes en estado vegetativo al mes del TCEG evolucionan muy desfavorablemente y a los seis meses el 75 % han fallecido o persisten en la misma situación y en ningún caso consiguen una recuperación completa.
4. El tratamiento quirúrgico (aplicado en los casos necesarios) no es un factor pronóstico determinante.
5. La valoración de la «escala de coma de Glasgow» GCS, especialmente a las 24 horas del TCE tiene una elevadísima significación pronóstica ($P < 0,001$) siendo el predictor clínico por excelencia y compi-

tiendo con métodos de estudio más costosos y sofisticados.

6. La cifra media de normalidad de la CKBB en Suero es de 2,05 ng/ml en línea con las publicaciones precedentes (método RIA).

En el grupo Testigo «Ciática» encontramos cifras de CKBB en Suero de 6,97 ng/ml y en LCR de 3,43 ng/ml, algo más elevadas que lo descrito en la Literatura para la población sana. Existe un coeficiente de correlación entre ambas cifras.

7. Se consideran como cifras elevadas de CKBB en Suero y LCR, aquellas superiores a la cifra media +2 desviaciones estándar, es decir: 14 ng/ml para la CKBB Suero y 9 ng/ml para la CKBB Licuoral, lo que está de acuerdo con lo reflejado en la Literatura.

8. El predictor bioquímico CKBB muestra un alto índice de significación pronóstica; siendo especialmente interesante el observar que las muestras de suero adquieren una importante relevancia; lo que si tenemos presente su facilidad de obtención, ofrece perspectivas prometedoras.

9. El valor pronóstico de las determinaciones de la CKBB en Suero y Lcr es significativo a partir del segundo día con una confianza $P < 0,05$. El estudio global del comportamiento del «Perfil» CKBB Licuoral tiene una mayor significación pronóstica: $P < 0,01$.

10. El 70 % de los pacientes cursaron con cifras elevadas de CKBB en Suero y Lcr los dos primeros días.

11. Todos los pacientes con cifras de CKBB Suero superiores a 50 ng/ml cursaron exitus.

Bibliografía

1. Bonaventura Ibars. Análisis en Lcr de marcadores específicos de lesión cerebral. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina 1987.
2. Lancet. Editorial: cerebrospinal fluid, the lymph of the brain. *Lancet* 1975; 2: 444-445.
3. Bakay RAE, Ward DA. Enzymatic changes in serum and cerebrospinal fluid in neurological injury. *J. Neurosurg.* 1983; 58: 27-37.

4. Yoshimine T, Morimoto K, Homburger HA, Yanagihara T. Immunohistochemical localization of creatine kinase BB-isoenzyme in human brain. Comparison with tubulin and astroprotein. *Brain Res.* 1983; 265: 101-108.

5. Thompson RJ, Graham JG, McQueen IN, Kynoch PA, Brown KW. Radioimmunoassay of brain type creatine kinase BB isoenzyme in human tissues and in serum of patients with neurological disorders. *J. Neurol. Sci.* 1980; 47: 241-254.

6. Witherspoon LR, Shuler SE, Gehre CF, Gilbert SS, Moore RJ, Meihaus V, Hurry EK. Creatine Kinase B subunit as measured with a radioimmunoassay kit in detection of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* 1983; 29: 336-339.

7. Rude RE, Rubin HS, Stone MJ, Lewis S, Parkey RW, Bonte FJ, Buja LM, Willerson JT. Radioimmunoassay of serum creatine kinase B isoenzyme in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J. Med.* 1980; 68: 405-413.

8. Paris M, Leclerc P, Lebeau B, Rochemaure J, Leclerc M. Isoenzyme BB de la creatine phosphokinase: place dans la pathologie pulmonaire. *Sem. Hop. Paris.* 1980; 56: 329-333.

9. Silverman LM, Dermer GB, Zweig MH, Van Steinburgh AC, Tokes ZA. Creatine kinase BB: a new tumor associated marker. *Clin. Chem.* 1979; 25: 1432-1435.

10. Meyer IJ, Thompson JA, Kiser EJ, Haven GT. Observation of a variant creatine kinase isoenzyme in sera and breast tumor cytosols. *Am. J. Clin. Pathol.* 1980; 74: 332-336.

11. Lamar W, Woodard L, Statland B. Clinical implications of creatine kinase BB isoenzyme. *N. Engl. J. Med.* 1987; 299: 834-835.

12. Itano M. The detection of CPK 1 (BB) in serum. A summary of sixteen cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 1976; 65: 351-355.

13. Glötzner PFL. Creatine kinase in serum after generalized seizures. *Arch. Neurol.* 1979; 36: 661.

14. Nealon DA, Menderson AR. Measurement of brain specific creatine kinase isoenzyme activity in serum. *Clin. Chem.* 1975; 21: 1663-1666.

15. Pfeiffer FE, Homburger HA, Yanagihara T, Bahler C. Creatine kinase BB isoenzyme in cerebrospinal fluid measured by radioimmunoassay. *Clin. Chem.* 1981; 27: 1053-1056.

16. Bell RD, Rosenberg RN, Ting R, Mukerhrjee A, Stone MJ, Willerson JT. Creatine kinase BB isoenzyme levels by radioimmunoassay in patients with neurological disorders. *Ann. Neurol.* 1978; 3: 52-59.

17. Vaagenes P, Kjekshus J, Torvik A. The relationship between cerebrospinal fluid creatine kinase and morphologic changes in the brain after transient cardiac arrest. *Circulation* 1980; 61: 1194-1199.

18. Vaagenes P, Urdal P, Melvoll R, Valnes K. Enzyme levels changes in the cerebrospinal fluid of patients with acute stroke. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 357-362.

19. Petronia R, Maas A, Van Veelen C, Staal G. Isoenzymes of creatine kinase in extracts of various parts and regions of the human central nervous system. *Clin. Chem.* 1980; 26: 760-762.

20. Born JD, Hans P, Chapelle JP, Bonnal J. Corrélation entre l'échelle de Liege et un marqueur biochimique de la lésion cérébrale. *Neurochirurgie* 1984; (30): 319-323.
21. Kaster M, Somer H, Konttinen A. Brain type creatine kinase isoenzyme. Occurrence in serum in acute cerebral disorders. *Arch. Neurol.* 1977; 34: 142-144.
22. Hans P, Born JD, Chapelle JP, Milbouw G. Creatine kinase isoenzymes in severe head injury. *J. Neurosurg.* 1983; 58: 689-692.
23. Cooper PR, Chalif DJ, Ramsey JF, Moore RJ. Radioimmunoassay of the brain type isoenzyme of creatine phosphokinase (CK-BB): A new diagnostic tool in the evaluation of patients with head injury. *Neurosurgery* 1983; vol. 12, 5: 536-541.
24. Nordby HK, Urdal P. The diagnostic value of measuring creatine kinase BB activity in cerebrospinal fluid following acute head injury. *Acta Neurochir.* 1982; 65: 93-101.
25. Maas AIR. Cerebrospinal fluid enzymes in acute brain injury. Dynamics of changes in CSF enzyme activity after acute experimental brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1977; 40: 655-665.
26. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-84.
27. Naffziger HC. In Wilkins RH, Neurosurgical Classic XXIX. A method for the localization of brain tumors — the pineal shift. *J. Neurosurg.* 1965; 22: 196-200.
28. Ropper AH. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 953-958.
29. Ross DA, Olsen WL, Ross AM, Andrews BT, Pitts LH. Brain shift level of consciousness and restoration of consciousness in patients with acute intracranial hematoma. *J. Neurosurg.* 1989; 71: 498-502.
30. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480-484.
31. CK-B Protein (DSL 2100). Diagnostic Systems Laboratories inc. Webster. Texas 77598. USA.
32. Amstrad PC 1640. HD 20. Amstrad España. Arava 22. 28040. Madrid. España.
33. dBASE III PLUS. Ashton Tate Company. 20101. Hamilton Avenue. Torrance. California 90502-1319 USA. 1987.
34. Sigma. Horus Hardware SA. C/General Rodrigo 2, bajo A. Madrid 28003. España.

Original

Terapéutica opiácea intratecal en pacientes con dolor por cáncer. Fundamentos, técnica, primeros resultados

J.M. Cano Darder

*Aquí, en el borde del vivir, después de haber rodado toda la vida como un instante...
Vicente Aleixandre*

Introducción

El descubrimiento de receptores específicos para los opiáceos en el cerebro y en las astas dorsales de la médula,¹⁻³ así como la distribución regional de los mismos,⁴⁻⁵ junto a la identificación posterior de los ligandos endógenos de estos receptores,⁸⁻⁹ ha permitido abrir una nueva dimensión en el manejo de los pacientes con dolor crónico maligno.

Desde la aparición de los trabajos de Wang,¹⁰ Cousins¹¹ y Behar,¹² quienes utilizaron por vez primera morfina por vías raquídeas, se ha avanzado mucho en el conocimiento y utilización de los opiáceos administrados por vía subdural o extradural.

Esta terapéutica es utilizada principalmente por anestesiólogos en el tratamiento del dolor postoperatorio,¹³⁻¹⁵ dolor posttrau-

mático,¹⁶⁻¹⁷ analgesia para el parto,¹⁸⁻²⁰ dolor por cáncer²¹⁻²⁵ e incluso puede emplearse para casos de dolor agudo y crónico no maligno.²⁶⁻³⁰

Sin embargo, es en el tratamiento del dolor por cáncer donde progresivamente se ha ido consiguiendo una mejor perfección técnica, especialmente con el desarrollo de los reversorios para infusión espinal.³¹⁻³³

Existen dos métodos de administración de narcóticos intraespinales:

1. Sistema Externo: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, cuyo extremo externo es fijado previa colocación de un filtro antibacteriano en la piel directamente o es tunelizado subcutáneamente con una longitud variable.
2. Sistema Interno: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, que previa tunelización es conectado a un reservorio o bomba de infusión subcutánea.

La relativa simplicidad y eficacia del sistema externo, junto a su bajo coste ha provocado la generalización de su uso. El propósito de este trabajo es contribuir a un mejor conocimiento de la terapéutica opiácea raquídea, así como dar a conocer la técnica del sistema interno y los primeros resultados obtenidos en pacientes con dolor crónico de origen canceroso, en los que previamente habían fracasado los métodos terapéuticos convencionales.

Receptores opiáceos

El mayor paso dado en la dilucidación del mecanismo de acción de los narcóticos se produjo con el descubrimiento por Goldstein y cols. en 1971 del receptor opiáceo estereoespecífico en tejidos de ratón.³⁴ Sin embargo, para la identificación y estudio del receptor se encontraron con una gran dificultad, pues los opiáceos al igual que otros compuestos se unen a casi todas las membranas, ello significa que la unión no específica, es decir la unión no asociada al receptor es cuantitativamente muy su-

F.E.A. de Anestesiología y Reanimación
Hospital Son Dureta.
Palma de Mallorca.

Correspondencia: c/ Tennis, n.º 2, 1.º Palmanova.

perior a la unión con el receptor. Pretender aislar la escasa cantidad de uniones no específicas, respecto a la grandísima cantidad de uniones no específicas, significaba, en aquel momento, un callejón sin salida.

En 1973 Pert y Snyder,¹⁻³ consiguen amplificar la unión específica con el receptor lo suficiente como para poder medirlo. Para ello, se sirven de una metodología iniciada por Pedro Cuatrecasas, de la Johns Hopkins University, para la identificación del receptor de la insulina. Cuatrecasas había conseguido detectar la unión específica, haciendo que la hormona marcada fuese muy radioactiva, a fin de poder aplicarla, en concentraciones muy bajas, a fragmentos de membrana de la célula destinataria. La hormona tenía una gran afinidad por el receptor, lo que significaba que, al aplicarla a bajas concentraciones, se privilegiaría la unión específica sobre la no específica.

Inmediatamente después de la unión de la hormona, Cuatrecasas lavaba los fragmentos de la membrana exhaustivamente, para eliminar de una forma selectiva las moléculas que estuvieran unidas a la forma no específica.

La aplicación de estas técnicas permite a Pert y Snyder, con la ayuda de la naloxona marcada con radioactividad, identificar lados de la unión para los cuales los opiáceos eran muy afines, en fragmentos de membrana celular de cerebro de rata y de intestino de cobaya.

Las sustancias opioides apenas alivian el dolor agudo y circunscrito, sin embargo son eficaces en el dolor crónico, difuso y menos localizado, el cual se transmite por el sistema paleoespinalámico, que está formado por neuronas la mayoría con vaina de mielina, y por tanto conducen los impulsos con lentitud. Esta vía asciende por la línea media del cerebro; sus estaciones de relevo comprenden la materia gris del tallo cerebral y la parte central del tálamo (Fig. 1).

Pues bien, el mapa de distribución del receptor en el cerebro coincide de forma sorprendente con la vía paleoespinalámica

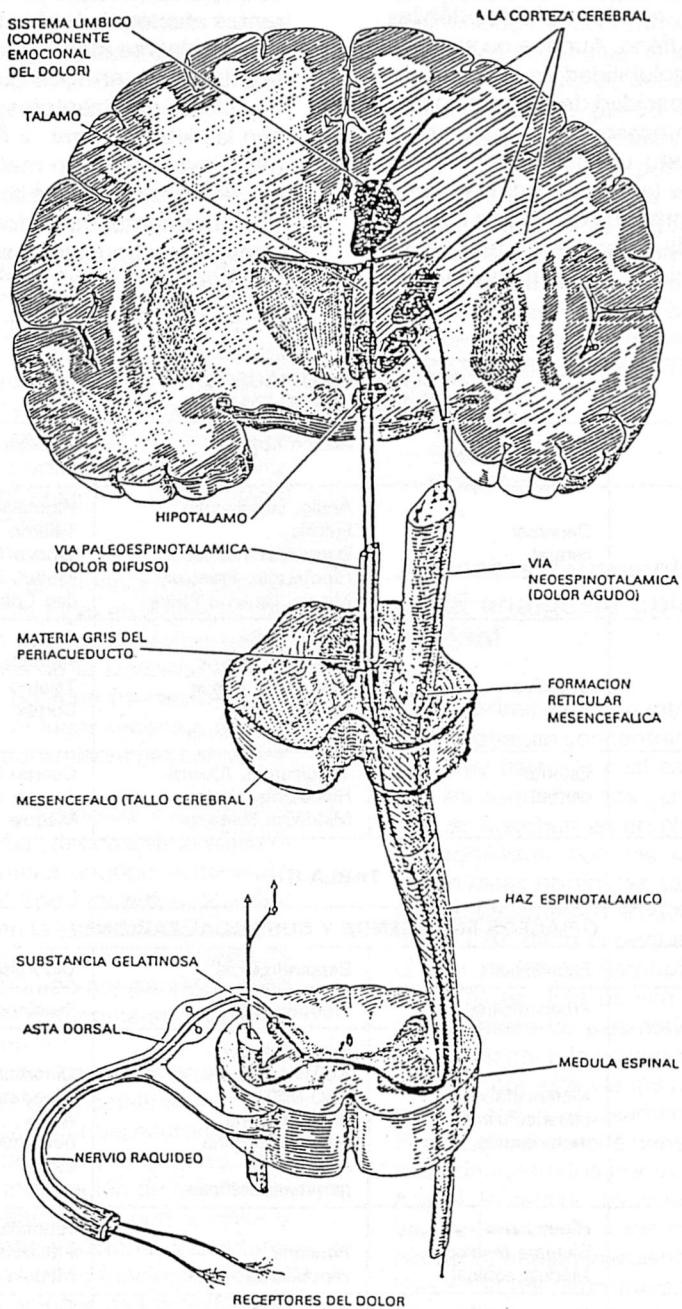
del dolor. También se encuentra una alta densidad de uniones del receptor con el compuesto opiáceo en la amígdala, en el cuerpo estriado y en el hipotálamo; estructuras pertenecientes al sistema límbico, es decir a un grupo de regiones del cerebro que, en gran parte, son mediadoras del comportamiento emocional.

Aunque tradicionalmente estas regiones no están asociadas con la percepción del dolor, algunos animales parecen atemorizados, como si acusaran un dolor, cuando se les estimula eléctricamente algunas partes del sistema límbico. En consecuencia, estas regiones cerebrales parecen estar más relacionadas con el componente emocional del dolor y quizás también más en relación con los efectos eufóricos de los compuestos opiáceos, que con sus efectos analgésicos.

En el interior de la médula espinal los receptores opiáceos se localizan en la sustancia gelatinosa, que es una importante estación del relevo para la conducción ascendente de la información sensorial relacionada con el dolor. También hay receptores localizados en la sustancia gelatinosa del núcleo trigémino caudal de la médula espinal. En el tallo cerebral, los receptores opiáceos se encuentran densamente agrupados en lo que se denomina núcleos solitarios, lo cual podría explicar la forma en que los compuestos opiáceos deprimen el reflejo de la tos y reducen la secreción gástrica; y también el área postrema lo que podría tener relación con la capacidad de los opiáceos de inducir el vómito y la náusea.³⁵⁻³⁶

En pocas palabras, podría decirse que la específica distribución anatómica de los receptores en el sistema nervioso central está correlacionada con los efectos de los opiáceos.

Sin embargo quedan por explicar las diferencias que pueden observarse en cuanto a potencia y variedad de acciones de los distintos tipos de sustancias opiáceas. En general puede afirmarse que cuanto mayor es la afinidad por el receptor, tanto más grande es la potencia farmacológica. Es decir, opioides potentes como la



LAS VIAS DEL DOLOR

Figura 1.

morfina tienen una afinidad mucho mayor por el receptor, que los opioides débiles como el propoxifeno. Aunque no siempre es así, pues la solubilidad en los lípidos y por tanto su capacidad de penetración en el cerebro, los procesos de biotransformación, pka, Ph... etc. pueden determinar en casos concretos (etorfina, codeína) modificaciones importantes en cuanto a la potencia esperada, atendiendo exclusivamente a la afinidad por el receptor.

Por último, quedaba por explicar los diferentes efectos de las sustancias opiáceas al combinarse con el receptor. Fueron Martin y cols. en 1976 quienes describen tres clases de receptores, que designaron con las letras μ (mu), κ (kappa), y σ (sigma), cuya activación mediaría unos efectos diferentes³⁷ (tabla I). Posteriormente, otros dos tipos de receptores son reconocidos y se les denominan δ (delta)³⁸ y ϵ (épsilon).³⁹

TABLA I

RECEPTORES OPIÁCEOS ACCIONES Y LOCALIZACIÓN			
Tipo Receptor	Efectos	Acción obten	Localización
Mu μ	Depresor central	Analg. supra-espin Euforia Depresión ventilat Hipotermia. Bradicar Miosis. Depend Física	Hipotálamo Tálamo Tronco Cereb. Medul. Espin Ileo Cobayo
Kappa κ	Sedativo	Analg. espin Sedación. miosis Depresión. Respir sin analgesia Taquipnea. Mania	Hipotálamo Tálamo Cortex
Delta δ	Estimul central	Taquicardia. Alucina Hipestonia. Disforia Midriasis. Náuseas	Cuerpo Estri Tronco Cerebr Médula Espin

TABLA II

OPIÁCEOS ENDÓGENOS Y SUS LOCALIZACIONES			
	Encefalinas	Betaendorfinas	Dinorfina
Familia	Proencefalina A	Prooptiocortin	Prodinorfina
Origen	Metencefalina Leuencefalina metorfamida, etc.	Betaliprotopina ACTH-4,5 K PRO-MSH Betaendorfina Gamma-lipotrina Alfa y gammaendorfinas	Dinorfina Dinorfina B Alfa y betaendorfinas etc.
Localización	Hipotálamo Sistema límbico Médula espinal	Pituitaria Hipotálamo	Hipotálamo Pituitaria Médula espinal
Localización celular	Neuronas cortas SNC y células endocrinas	Células endocrinas y ciertas áreas SNC	Neuronas y células endocrinas
Otros lugares	Médula adrenal	Sangre placenta, etc.	Cerebelo Duodeno, etc.

El receptor delta es mayormente selectivo para las encefalinas, mientras que el receptor épsilon tiene una mayor selectividad por las beta-endorfinas y carece de afinidad para las encefalinas.

Opioides endógenos

Existen receptores opiáceos en el cerebro de todos los vertebrados estudiados, incluso los más primitivos como la lamprea y el tiburón; sin embargo no se encontraron en los invertebrados. La existencia de receptores opiáceos en todos los vertebrados indica la presencia en el cerebro de una sustancia natural similar a la morfina, quizás un neurotransmisor, que actuaría sobre los receptores.

Se pensó que los opiáceos, como la mayoría de drogas que actúan a nivel central, actuarían en primer lugar en la sinapsis del cerebro. Puesto que los neurotransmisores actúan a nivel de la sinapsis, parecía que el receptor opiáceo funcionaría más o menos como el lugar receptor de una sustancia neurotransmisora natural del cerebro.

Fueron Hughes y Kosterlitz los primeros en obtener pruebas directas de la existencia de un transmisor endógeno parecido a la morfina, del tipo hipotético descrito. Más tarde, logran la extracción de un factor similar a la morfina en el cerebro de los cerdos, constituido por péptidos, a los que denominan metionina-encefalina y leucina-encefalina.^{6, 7}

Actualmente existen bastantes pruebas indicadoras de que las encefalinas son neurotransmisores de sistemas neuronales específicos localizados en el cerebro, que participan en la integración de la información sensorial relacionada con el dolor y el comportamiento emocional, y que también desempeñan otras funciones desconocidas. Las variaciones de los niveles de encefalina según las regiones tienden a ser paralelas a la distribución de los receptores opiáceos.

Posteriormente Choh Hao Li,⁹ extrae de

la hipófisis del camello un péptido de 31 aminoácidos, el cual contiene la secuencia metionina-encefalina. Li lo llama beta-endorfina; su grado de actividad analgésica era considerable, pues si era inyectada directamente en el cerebro de animales de experimentación, su potencia era 48 veces superior a la de la morfina; por vía intravenosa 3 veces mayor. Además la naloxona bloquea su actividad. Posteriormente se ha aislado la dinorfina, la cual es más potente que la beta-endorfina. Actualmente, se distinguen tres grupos de péptidos opioides endógenos, según sus precursores:

- Encefalinas.
- Beta-endorfinas.
- Dinorfinas.⁴³

Aspectos farmacológicos de la analgesia opioide por vía espinal

Tras la administración intratecal de morfina se obtienen concentraciones plasmáticas muy bajas, lo cual es de esperar dadas las pequeñas dosis utilizadas, que se han de distribuir en un amplio volumen. En contraste, con las concentraciones plasmáticas obtenidas se observan altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR), dado el pequeño volumen en el que se ha de distribuir, alrededor de unos 70 ml. Ello parece indicar que las concentraciones plasmáticas contribuyen escasamente a la acción analgésica final, es decir por esta vía los centros supraespinales serían escasamente activados. Por el contrario, cabe pensar que los opioides administrados por vía espinal actúan a nivel del asta posterior de la médula, una vez se han unido a los receptores, posiblemente actúan inhibiendo localmente la liberación del neurotransmisor contenido en las fibras aferentes sensoriales primarias. De esta forma se bloquea o impide específicamente la transmisión de los impulsos nociceptivos a centros superiores y se modifica la percepción de la sensa-

ción dolorosa. Los opioides administrados por vía espinal podrían además jugar un cierto papel en la activación de las vías o sistemas (tanto opioides como aminérgicos) que desde los núcleos del rafe mandan fibras inhibitorias que terminan en el asta dorsal de la médula. La proporción en que cada uno de estos mecanismos participa en la producción de analgesia tras la administración de opioides por vía espinal no se conoce hasta el momento.⁴⁴⁻⁴⁵

Por otra parte, hay que resaltar que la administración subaracnoidea y epidural de opiáceos incrementa considerablemente las concentraciones obtenidas en el LCR, en comparación con la vía intramuscular, ello provoca que la duración de la analgesia sea mucho más duradera (fig. 2). Hay que tener en cuenta también que son numerosos los factores que pueden influir en la distribución de los opioides en el LCR. Estos factores han sido extensamente estudiados en la administración de anestésicos locales.⁴⁶ Es probable que la mayor parte de los mismos sea aplicable a los opioides⁴⁷ (tabla III).

TABLA III

OPIOIDES EN LCR FACTORES QUE INFLUYEN EN SU REDISTRIBUCIÓN	
* Por las características del paciente.	
1. Edad, Sexo y Altura.	
2. Presión intra-abdominal y/o torácica.	
3. Configuración anatómica de la columna vertebral.	
4. Posición durante y tras la inyección.	
* Por la técnica y el lugar de la punción inyección.	
1. Velocidad de inyección.	
2. Barbotage (turbulencias).	
* Por las características del LCR.	
1. Densidad-Baricidad.	
2. Liposolubilidad del agente.	
3. Dosis del opioide.	
4. Volumen de la solución.	

Modif. de Page R, act. Anaesthesiol Scand. 1987.

Asimismo, las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del opiáceo son particularmente importantes para determinar

el efecto y la seguridad terapéutica del mismo, tras su administración subaracnoidea. Las propiedades farmacocinéticas del opioide intratecal óptimo para producir un efecto selectivo espinal son:

1. Elevada liposolubilidad.
2. Especificidad por los receptores opiáceos delta o kappa.
3. Metabolización en la circulación sistémica.
4. Estar en forma no ionizada en el LCR al pH fisiológico del mismo.^{7, 3, 47}

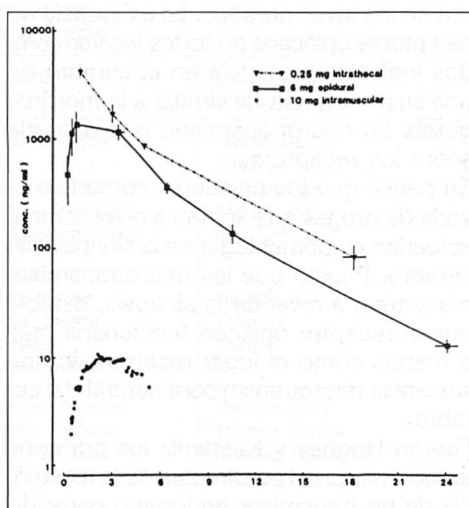


Figura 2.

Opioides intratecales: experiencia clínica

Estimulados por los descubrimientos reseñados, el siguiente paso consistía en investigar la posibilidad de su aplicación clínica. Yaksh y Rudy, en 1976, obtienen una analgesia significativa tras la aplicación de narcóticos en el espacio subaracnoideo de ratas. Consecuentemente, sólo quedaba por resolver la aplicación de esta técnica en seres humanos. Wang, Nauss y Thomas, en 1979, inyectan intratecalmente entre 0,5-1 mg de morfina en ocho pacientes que sufrían intensos dolores por cáncer, obteniendo una analgesia satisfac-

toria a los 15-45 minutos, de gran duración 12-24 horas.¹⁰

Desde la aparición de estos primeros trabajos,^{10, 12, 48} son numerosas las publicaciones y autores que han abordado la utilización de opiáceos por vía epidural o subdural.^{13, 30.}

Actualmente puede decirse que la utilización de opioides espinales entraña una serie de ventajas:

— Bloqueo de la transmisión del estímulo doloroso sin alterar otro tipo de sensibilidad.

— Ausencia del bloqueo simpático.

— Ausencia de bloqueo motor.

— Analgesia correcta, que se obtiene con niveles plasmáticos mucho más bajos que los alcanzados tras la administración sistémica de narcóticos.

— Duración de la acción muy prolongada.⁴⁹

Por ello hoy en día debe considerarse a esta técnica superior a las formas tradicionales de bloqueo locorregional con anestésicos locales.

Existen dos métodos para la administración de opioides intratecales, como ya se ha comentado.

1. Sistema abierto: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, cuyo extremo externo es fijado —previa intercalación de un filtro antibacteriano— en la piel directamente o es tunelizado subcutáneamente con una longitud variable.

2. Sistema interno: Consiste en la colocación de un catéter subaracnoideo o epidural, que tras la tunelización subcutánea es conectado a un reservorio o bomba de infusión subcutánea.

El sistema abierto se ha extendido enormemente, dada su relativa facilidad de colocación, bajo coste y eficacia demostrada en numerosos tipos de dolor.

Sin embargo, en el tratamiento del dolor de origen neoplásico mediante narcóticos espinales, se tendrán en cuenta algunas consideraciones en cuanto a la elección del sistema (abierto-interno). Así, con la vía

epidural son precisas dosis de opiáceo considerablemente superiores, pues por esta vía debe el opiáceo atravesar una barrera más que por la vía subaracnoidea (la duramadre). La vía epidural estaría más indicada en aquellos dolores de tipo segmentario, mientras que el dolor difuso responde mejor con la vía subdural, que proporciona una analgesia más extensa y menos localizada. Asimismo, es relativamente frecuente con el método epidural que aparezcan fallos en la analgesia antes de los dos meses debido a la formación de tejido fibroso, que obstruiría la punta del catéter.

Todo ello hace preferible la vía subaracnoidea en pacientes neoplásicos que presenten una expectativa de vida superior a los 4 meses, en los que sea imposible controlar su dolor con opioides por vía oral, o bien estos provoquen efectos secundarios inaceptables, con una importante disminución de su calidad de vida.

Los opioides subaracnoideos por sistemas abiertos presentan inconvenientes, principalmente por haber sido descritas complicaciones, además de precisarse un elevado número de punciones lumbares, lo que convierte al método de hecho en inviable. Puede decirse, pues, que el sistema abierto es mayormente una vía de administración epidural de narcóticos, utilizándose el sistema cerrado preferiblemente como vía de administración subaracnoidea de opioides. Ello se refleja en la revisión de la literatura realizada por Ventafridda y cols. en 1987, de 107 pacientes tratados con narcóticos intratecales, el sistema cerrado fue utilizado en el 76 %, mientras que el sistema abierto lo fue en el 24 % restante.²⁴

En cuanto a las dosis diarias de morfina utilizadas varían notablemente, dependiendo tanto de la intensidad del dolor, como de la administración previa de morfina por vía oral, aunque la mayoría de pacientes precisaron entre 0,5 mg a 5 mg diarios, aunque hay descritas dosificaciones superiores de hasta 150 mg diarios.^{49, 50}

Reservorios implantables de larga duración para la administración farmacológica por vía intratecal

Son numerosos los pacientes con dolor de etiología neoplásica que reciben opiáceos por vía oral. Debe plantearse la utilización de narcóticos espinales en las siguientes situaciones:

— Control insuficiente del dolor con opioides por vía oral.

— Control adecuado del dolor por dicha vía, pero a costa de efectos secundarios que menoscaban la calidad de vida del paciente.

Además, si se prevé que la administración de opiáceos por vía espinal deberá ser utilizada durante más de 4 meses, se emplearán reservorios implantados en tejido celular subcutáneo (sistema cerrado).

A los reservorios implantables se les debe exigir:

— Coste asequible.

— Seguridad.

— Sencillez de colocación.

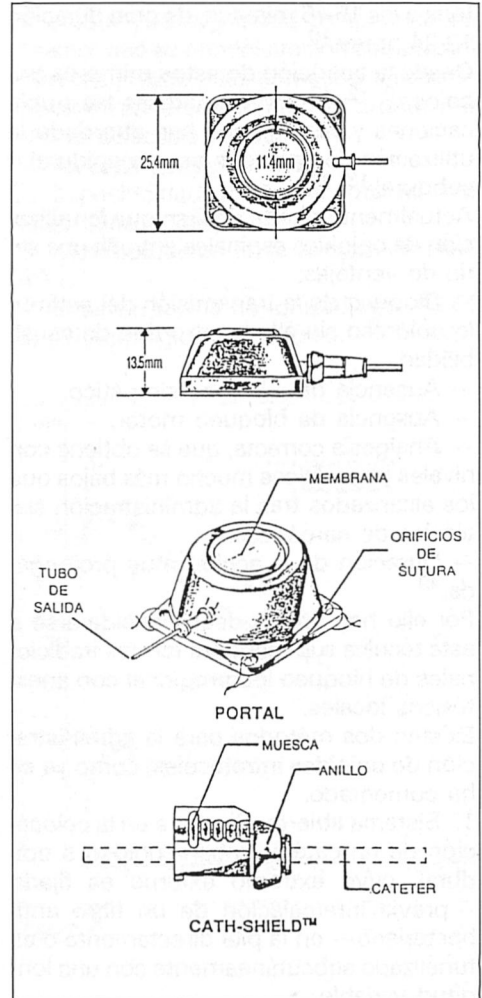
— Facilidad de utilización por el paciente o por un familiar entrenado, lo que obliga a que debe ser fácilmente palpable percutáneamente y fácil de realizar la punción del mismo.

— Durabilidad, debe permitir no menos de 1.000 punciones, aunque actualmente la mayoría de fabricantes de estos sistemas garantizan 2.000-2.500 punciones.

— Debe ser posible administrar otros agentes farmacológicos (quimioterápicos... etc.).⁵¹

La mayoría de estos sistemas, con pequeñas diferencias, son muy parecidos. El que se describe aquí es el Port-A-Cath original, que es el que se ha utilizado para la elaboración de este trabajo. Consta de tres componentes principales (figs. 3, 4, 5).

— El portal: es el reservorio propiamente dicho, de acero inoxidable o titanio. Presenta una membrana autosellante de silicona y un filtro de 60 micras. Su peso varía entre los 26 g en acero y los 16 g en titanio. Admite un volumen de unos 0,5 ml.



Figuras 3 - 4 - 5.

— El catéter: fabricado en polietileno, presenta un diámetro interno de 0,5 mm y un diámetro externo de 0,9 mm.

— Cath-Shield: es el sistema de conexión y de protección del catéter en el portal. Al mismo tiempo el catéter puede conectarse a una bomba de infusión continua, que liberará el opiáceo no en forma de dosis única sino en forma continua y previamente programada. Ello permite una dosificación más exacta y una analgesia muy uniforme, pero desafortunadamente en un sistema mucho más caro.

Efectos secundarios de las sustancias opioides por vía subaracnoidea

— Depresión respiratoria: los opiáceos inyectados en el LCR pueden alcanzar centros supraespinales a través del flujo del LCR, activando de esta manera sobre las neuronas localizadas en el bulbo que controlan la respiración.⁴⁵ Ello provoca que la depresión respiratoria por esta vía aparezca tardíamente, aproximadamente entre 2 horas y 15 horas tras la administración del fármaco. Hay que resaltar, que si se utiliza la vía epidural, esta complicación puede aparecer bien tempranamente, ya en la primera hora por reabsorción sistémica del opioide, o bien tardíamente por idéntico mecanismo que en la vía subdural. Entre los factores que aumentan el riesgo de depresión respiratoria son:

- Edad avanzada del paciente (superior a 70 años).
- Dosis elevadas.
- Administración concomitante de opioides por vía oral o sistémica.
- Falta de exposición previa a los opioides.
- Utilización de morfina, que al ser más hidrosoluble permanece más tiempo en el LCR.

La frecuencia de aparición por esta vía es muy baja 0,25 %-0,4 %, lo que expresa la escasez de casos descritos en la literatura. Es importante destacar que la depresión respiratoria puede aparecer con frecuencias respiratorias bajas junto con pausas apnéicas, pero también, especialmente en ancianos, la frecuencia respiratoria puede ser normal, junto con un volumen tidal seriamente disminuido.⁵²⁻⁵⁸

— Náuseas y vómitos: se debe a la estimulación del área postrema, lo que indica la migración cefálica del fármaco.⁵⁹ Su incidencia tiende rápidamente a disminuir con la administración repetida del opioide intratecal.⁵⁸

— Retención urinaria: se produce como consecuencia de la relajación del detrusor por el opioide, y un incremento en la ca-

pacidad de la vejiga. La causa de esta complicación no está clara, pero el parasimpático sacro debe jugar un importante papel.⁶⁰ Tanto la relajación del detrusor como la aparición de la analgesia ocurren rápidamente, sugiriendo un lugar de acción común a nivel espinal.

La náusea, el vómito y la depresión respiratoria aparecen más tardíamente y están relacionadas con la propagación rostral de la morfina.^{58, 59}

— Prurito: no está clara su etiología, pues aunque los mórficos por vía sistémica provocan liberación de histamina, no parece que ésta sea la causa del prurito, dada la baja respuesta a los antihistamínicos, en cambio se ve exacerbado en parturientas y en pacientes tratados con corticoides. Asimismo, la naloxona hace remitir el prurito, pero no la analgesia, ello sugiere una independencia del síntoma en relación a la activación del receptor.^{58, 61}

— Tolerancia: por dos mecanismos:

- Metabólico: es decir a través de una inducción enzimática.
- Celular: tras la exposición prolongada a los opiáceos ni siquiera llegan a ser eficaces los niveles elevados de la sustancia opioide en el cerebro, por lo que también ello obliga a dosis progresivamente mayores. Es decir, las necesidades celulares para conseguir un mismo efecto están incrementadas.

Posiblemente la administración de opiáceos exógenos de forma crónica provoque una inhibición de la síntesis de opiáceos endógenos e incluso una disminución del número de receptores; ello explicaría la necesidad de aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto.

Pero ¿cuál es el mecanismo bioquímico que transmite al interior de la neurona la información referente a la presencia o ausencia de opiáceos en los receptores? Es probable que los nucleótidos cíclicos que intervienen en el mecanismo de otros transmisores y hormonas, y son los responsables intermedios de los efectos intracelulares de estos compuestos jueguen un importante papel.

Los nucleótidos cíclicos adenosinmono

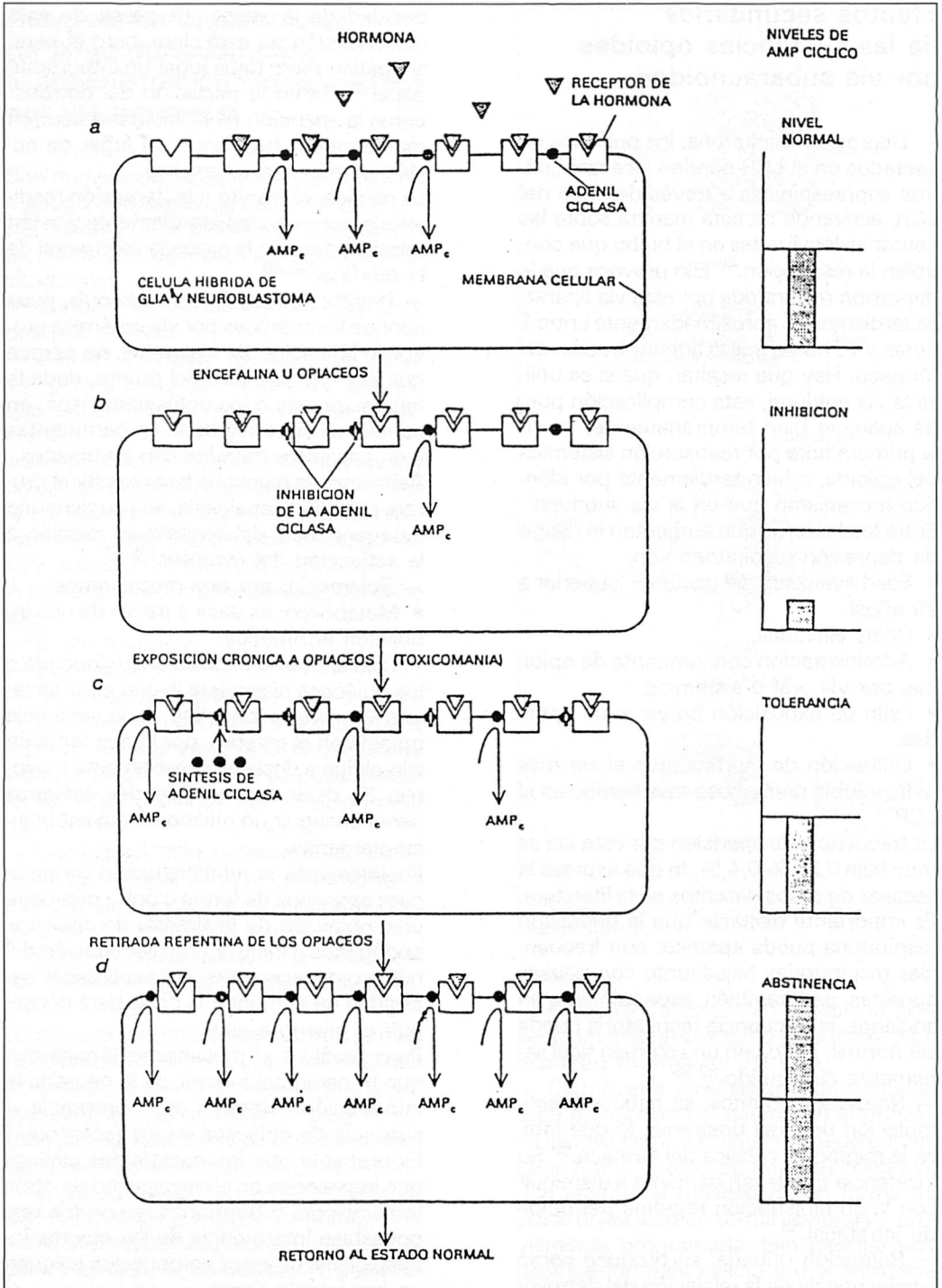


Figura 6.

fosfato cíclico (AMP-cíclico) y guanosinmonofosfato cíclico (GMP-cíclico) son sintetizados por la acción de los enzimas adenilciclasa y guanilciclasa respectivamente. A menudo parece que ambos nucleótidos cíclicos son antagónicos uno del otro, en el sentido de que son intermediarios que provocan los efectos intracelulares de hormonas que tienen efectos opuestos sobre el mismo sistema. Se supone que actúan modificando las actividades relativas de la adenilciclasa y de la guanilciclasa. Nireberg y Klee en cultivos de células híbridas creadas por fusión celular de neuroblastoglioma comprobaron que la adenilciclasa es inhibida por los opiáceos y consecuentemente del AMP-cíclico, pero cuando el período de exposición es prolongado las células compensan este efecto sintetizando una mayor cantidad de moléculas del enzima. En consecuencia, para producir descensos del AMP-cíclico se necesitan concentraciones mayores de opiáceos, es decir, el sistema se vuelve «tolerante». Si en este momento se retira la morfina, al estar aumentada la cantidad de adenilciclasa, se elevará el nivel de AMP-cíclico de forma notoria, apareciendo los síntomas de abstinencia^{3, 43} (Fig. 6).

— Complicaciones y problemas técnicos asociados al catéter: los más frecuentes son: la rotura, rotación u obstrucción del catéter, pérdida crónica del LCR y la infección. La meningitis es una complicación muy poco frecuente en todas las series.^{33, 51}

Material y método

En un grupo de treinta pacientes 16 varones y 14 mujeres con cáncer avanzado y dolor intratable de localización múltiple (Tabla IV), con edades comprendidas entre los 38 y 75 años, se estableció la indicación de terapéutica opioide intratecal a través de un reservorio implantado subcutáneamente. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con mórficos orales y/o a través del catéter epidural. El

deficiente control del dolor, la presencia de efectos secundarios que menoscababan la calidad de vida de los pacientes o la aparición de complicaciones y problemas técnicos asociados al catéter fueron las causas que aconsejaron la terapéutica opioide intratecal con reservorio.

Modo de implantación

Una vez establecida la indicación del tratamiento, se procedió a la inyección de una dosis test de morfina de 1 mg con el fin de valorar su efecto terapéutico y los posibles efectos secundarios. Para ello, se coloca al paciente en decúbito lateral y utilizando una aguja de pequeño calibre (226-256) se alcanza el espacio subaracnoideo, inyectando entonces la morfina. Posteriormente, ya confirmados los efectos terapéuticos, y/o los efectos secundarios se procede a realizar la técnica de implantación (Fig. 7-13).

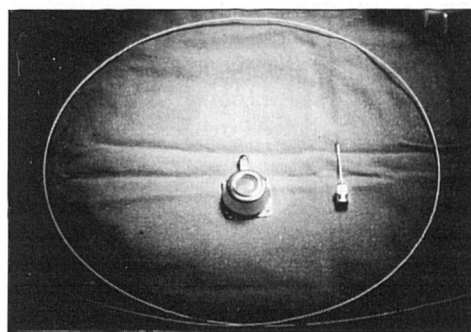


Figura 7.

Todo el procedimiento se debe realizar bajo condiciones estériles, en quirófano y con las mejores condiciones de asepsia. El paciente es colocado en decúbito lateral y se localiza el espacio interespinoso lumbar deseado; previa infiltración con anestesia local, se introduce mediante una aguja Tuohy cal 18G hasta puncionar la duramadre, se introduce a través de la aguja el catéter y se le hace avanzar unos centímetros en el espacio subarac-

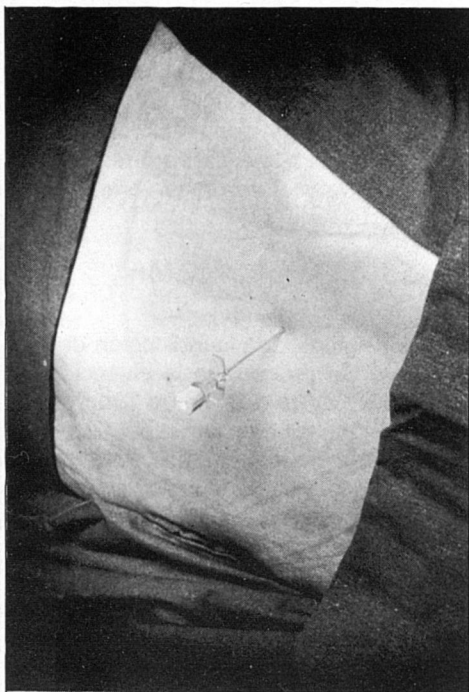


Figura 8.

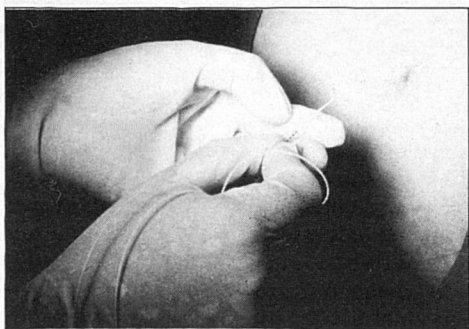


Figura 9.

noideo. Posteriormente la aguja es retirada y el catéter se tuneliza subcutáneamente desde el punto de salida hasta la zona escogida para colocar subcutáneamente el reservorio, habitualmente en zona intercostal baja, subcostal, o cualquier otro punto que no interfiera con la movilidad del paciente. Una vez conectado el catéter y reservorio se comprueba el sistema inyectando dos ml de suero fisiológico con

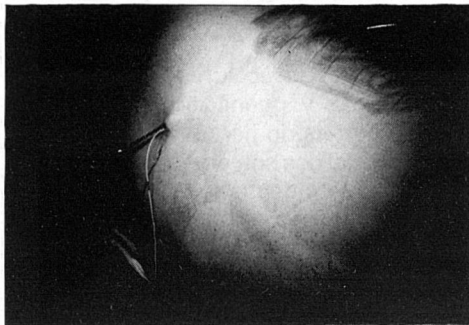


Figura 10.

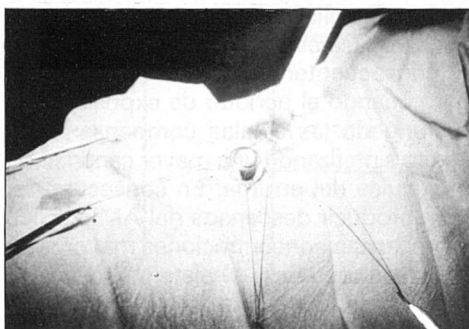


Figura 11.

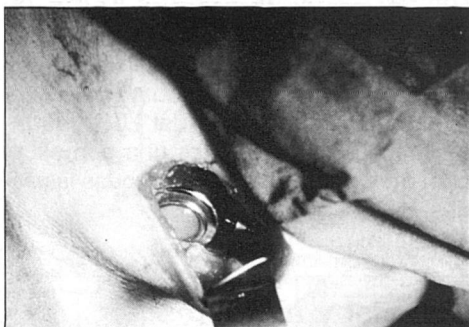


Figura 12.

una jeringa de 10 ml. De no existir obstrucciones o fugas, puede ya colocarse el reservorio en el bolsillo subcutáneo, fijándolo a fascia con cuatro puntos de sutura no reabsorbible, procurando siempre que quede fuera de la incisión.

Es convenientemente esperar 24 horas antes de utilizar el sistema para evitar la formación de un hematoma.



Figura 13.

Todos los pacientes permanecieron ingresados una semana, por término medio, lo cual permite vigilar la correcta cicatrización y la no aparición de complicaciones. Además, es el tiempo preciso para que los familiares del enfermo aprendan la técnica de inyección de la morfina, para poder después continuarlo en su domicilio.

El cloruro mórfico a inyectar es especialmente preparado en ampollas de 2 mg en dos ml, sin conservantes para poder adaptarnos a la capacidad del sistema.

Por otra parte, hay que destacar que en un paciente el reservorio fue utilizado no sólo para analgesia sino también para la administración de metotexate intratecal, el cual fue especialmente preparado para dicha aplicación.

Resultados

Con la dosis inicial de 1 mg de morfina intratecal se consiguió analgesia en todos

los casos. El tiempo de latencia en aparecer la analgesia fue entre 8-20 minutos. La duración de la analgesia fue entre 10-36 horas.

Para valorar el grado de analgesia obtenido se utilizó una variante del test de Lattinen (Fig. 13), que dio una puntuación previa en cada paciente, repitiéndose dicho test tras la aplicación del tratamiento y a la tercera semana. Cuando la reducción de la puntuación obtenida fue inferior al 30 % se consideró el grado de analgesia obtenido como débil, si el descenso fue entre el 30 y el 60 % se juzgó que la analgesia era buena y si la disminución de la puntuación sobrepasó el 60 % se consideró que el grado de analgesia alcanzado era excelente.

En la primera semana de tratamiento el nivel analgésico hallado fue de: excelente en 25 casos (83,3 %), bueno en 5 casos (16,6 %). A las tres semanas los resultados obtenidos fueron de: excelente en 22 casos (73,3 %), bueno en 7 casos (23,3 %); débil 1 caso (3,3 %).

La dosis administrada de morfina en el tratamiento a largo plazo, se situó entre 2-5 mg diarios para todos los casos, excepto en un paciente que se llegó a los 16 mg día. El intervalo interdosis fue como mínimo de 8 horas, pero en dos enfermos fue preciso administrarla cada 6 horas. Sin embargo, hay que destacar que en cinco pacientes (16,6 %) hubo que ir disminuyendo el intervalo de administración para conseguir que la analgesia alcanzada se mantuviese uniformemente. La duración del tratamiento osciló entre 40 días y 19 meses.

Las complicaciones debidas a la morfina fueron: constipación en casi todos los pacientes, pero fácilmente controlable, retención urinaria en cuatro pacientes, prurito en dos casos, vómito en dos, así como un caso de cefaleas postpunción lumbar.

Más trascendencia tuvieron las complicaciones debidas al reservorio, ya que en dos enfermos hubo que reimplantar el sistema por acodamiento y/u obstrucción. Para mayor desgracia, uno de los dos sistemas reimplantados también se obstruyó, por lo

TRAT. INTRATECAL CON MORFINA

TIPOS DE CANCER .- TABLA IV

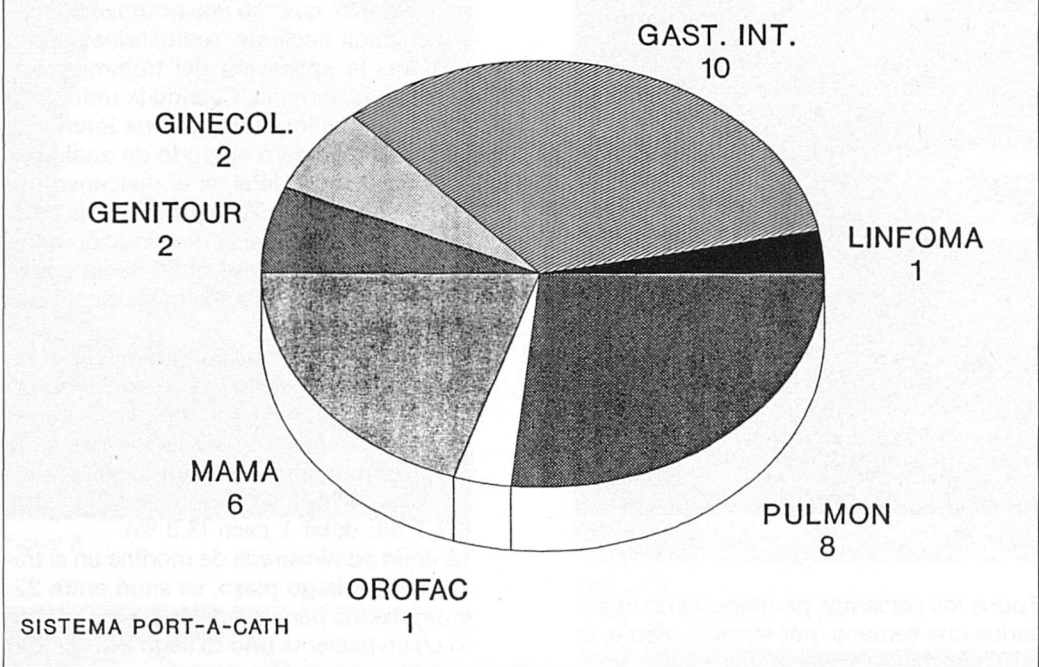


Figura 14.

que se decidió la administración intraventricular de morfina mediante reservorio epicraneal frontal, esta vez sin problemas.

Conclusiones

Con el empleo de esta técnica se consigue el alivio del dolor crónico de origen neoplásico a largo plazo en aquellos pacientes en que han fracasado métodos convencionales de terapéutica del dolor. El importante grado de analgesia obtenido, así como la ausencia de complicaciones serias permite el tratamiento domiciliario de los pacientes, con el consiguiente incremento de su calidad de vida, máxime

si se tiene en cuenta que el grado de analgesia alcanzado se hace sin merma del nivel de conciencia, sensitivo o motor, con lo que el paciente mantiene íntegramente una vida de relación y afectiva con su familia y amigos con toda dignidad. Ello, probablemente explique la disminución de los ingresos hospitalarios del enfermo con cáncer consecuencia de su dolor, con la trascendencia humana, social y económica que ello conlleva.

Agradecimiento

Al equipo humano del Hospital General de Mallorca, por el privilegio que ha significado poder trabajar junto a ellos.

Al Dr. Luis Marco Alós, y a la Unidad de Investigación y Docencia del Hospital Son Dureta, por su generosa ayuda en la elaboración de este trabajo.

Bibliografía

1. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1.011-1.014.
2. Lamotte C, Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor binding in primate spinal cord: distribution and changes after dorsal root section. *Brian Res.* 1976; 112: 407-412.
3. Snyder SH. Opiate receptors and internal opiates. *Sci. Am.* 1977; 236: 44-58.
4. Hiller JM, Pearson J, Simon EJ. Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system. *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1973; 6: 1.052-1.062.
5. Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 1973; 245: 447-450.
6. Huges J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* 1975; 88: 295-308.
7. Huges J et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258: 577-579.
8. Terenius L, Wahlstrom A. Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. *Acta Physiol. Scand.* 1975; 94: 74-81.
9. Li CH. Isolation and structure of an untriacetate peptide with opiate activity from camel pituitary glands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977; 74: 2.167-2.171.
10. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-151.
11. Cousins MJ, Mather LE, Glynn CJ, Wilson PR, Graham JR. Selective spinal analgesia. *Lancet* 1979; i: 1.141-1.142.
12. Behar M, Olswang D, Magora F, Davidson ST. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; i: 1.141-1.142.
13. Bromage PR, Camperosi E, Chestnut D. Epidural narcotics for post-operative analgesia. *Anest. Analg.* 1980; 59: 473-480.
14. Chrubasik J. Epidural, on-demand, low-dose morphine infusion for postoperative pain. *Lancet* 1984; i: 107-108.
15. Ray CD, Bagley R. Indwelling epidural morphine for control of post-lumbar spinal surgery pain. *Neurosurgery* 1983; 13: 388-393.
16. Johnston JR, Mc Cavghey W. Epidural morphine. A method of management of multiple fractured ribs. *Anaesthesia* 1980; 35: 155-157.
17. Torda TA. Epidural analgesia with morphine a preliminary communication. *Anaesth. Intensive Care* 1979; 7: 367-370.
18. Baraka A, Noveihid R, Hajj S. Intrathecal injection of morphine obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 54: 136-140.
19. Ladieva VS, Van Hasselt CH. Low dose intrathecal morphine for caesarean section. *Anaesthesia* 1983; 38: 1.229-1.230.
20. Anmad S, Hawes D, Dooley S, Favre E, Bronner EA. Intrathecal morphine in a patient with a single ventricle. *Anesthesiology* 1981; 54: 515-517.
21. Findler G, Otswang D, Hadani M. Continuous epidural morphine treatment for intractable pain in terminal cancer patients. *Pain* 1982; 14: 311-315.
22. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration the treatment of chronic pain of malignant origin. *May-Clinic-Proc.* 1981; 56: 516-520.
23. Los opiáceos raquídeos de nuevo. *Lancet* (Ed. Esp.) 1986; 9: 105-106.
24. Ventafridda V, Spoldi E, Caraceni A, De Conno F. Intraspinal morphine for cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31, Supplementum 85: 47-53.
25. Chistensen Fr. Epidural morphine at home in terminal patients. *Lancet* 1982; 1: 47.
26. Pasqualucci V, Moricca G, Salinas P. Intrathecal morphine for the control of the pain of myocardial infarction. *Anaesthesia* 1981; 1: 66-69.
27. Sun S, Dolar D, Ozenc E. Intrathecal morphine in tetanus. *Br J Anaesth* 1982; 54: 699-700.
28. Murphy TM, Hinds S, Cherry D. Intraspinal narcotics: non-malignant pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 75-76.
29. Layfield DS, Lemberger RS, Hopkinson BR, Makim GS. Epidural morphine for ischaemic rest pain. *Br. Med. J. Clin. Res.* 1981; 282: 697-698.
30. Mathews ET, Abrams LD. Intrathecal morphine open heart surgery. *Lancet* 1980; 2: 543.
31. Coowbs DW, Saunders RL, Gayloz MS, Pageav MG, Leith MG, Schreiber C. Continuous epidural analgesia via implanted morphine reservoir. *Lancet* 1981; 2: 425-426.
32. Harbaugh RE, Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M, Pageav M. Implanted continuous epidural morphine infusion system. Preliminary report. *J. Neurosurg.* 1982; 56: 803-806.
33. Madrid JL, Fatela LV, Lobato RD, Gozalo A. Intrathecal therapy: rationale, technique, clinical results. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31, Supplementum 85: 60-67.
34. Goldstein A, Lowney LI, Pal PK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1971; 68: 1.742-1.747.
35. Atwen SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain I. spinal cord and lower mudulla. *Brain Res.* 1977; 124: 53-67.
36. Atwen SF, Kuhar MJ. Distribution and physiological significance opioid receptors in the brain. *Br. Med. Bull* 1983; 39: 47-52.
37. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RD, Gilbert PE. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976; 197: 517-532.

38. Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267: 495-499.
39. Wüster M, Schulz RE, Herz A. Specificity of opioids towards the μ , δ and ϵ opiate receptors. *Neurosci. Lett.* 1979; 15: 193-198.
40. Schulz RE, Wüster M, Herz A. Pharmacological characterization of the epsilon-receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 215: 604-606.
41. Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos y antagonistas opiáceos. En Goodman y Gilman eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana 1986; 473-509.
42. Fernández JA, Aliaga L, Catalá E, Litvan H, Villar Landeira JM. Analgésicos opiáceos. Farmacología e indicaciones clínicas. *Jano* 1988; 34: 75-87.
43. García JA, Barba G, Sánchez G, Del Valle FJ. Bases moleculares de la tolerancia, dependencia física y adicción a opiáceos. *Jano* 1988; 34: 51-54.
44. Nordberg G. Pharmacokinetic aspects of spinal morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1984; 28, Supplementum 79, 6-38.
45. Puig MM. Receptores y péptidos opioides: distribución, función y especificidad de los mismos opiáceos por vía espinal e intraventricular: farmacocinética y farmacodinámica. *Dolor* 1986; 1: 71-76.
46. Greene NH. Distribution of local anesthetic solutions within the subarachnoid space. *Anest. Analg.* 1985; 64: 715-730.
47. Payne R. CSF distribution of opioids in animals and man. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 38-46.
48. Yasksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192: 1.357-1.358.
49. Bromage PR. Epidural and spinal narcotics. *Seminars in Anesthesia* 1983; II: 75-80.
50. Rodríguez JL, Robaina F, de Vera JA. Administración intratecal lumbar en el tratamiento del dolor del cáncer avanzado. *Rev. Española Anestesia y Reanimación* 1986; 33: 253-256.
51. Cherry D.A. Drug delivery systems for epidural administration of opioids. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 54-59.
52. Chavvin M, Lienhart A, Viars P. Traitement de la douleur post-opératoire: comparaisons cliniques et pharmacologiques des différents morphiniques administrés par voies péri-durale et intrathécale. *Ars. Medici* 1983; 3: 193-209.
53. Kafer ER, Brown JT, Rossgw, Ghia JN. Effect of epidural morphine on respiratory function and hemodynamic stability. *NC-Med. J.* 1982; 43: 207-211.
54. Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K. Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: report of a nationwide survey in Sweden. *Br. J. Anaesth.* 1982; 54: 479-485.
55. Gestin Y, Pere N, Solassol CH, Stapf P. Administration prolongée de morphine par voie intrathécale. *Cahiers d'Anesthesiologie* 1985; 33: 47-49.
56. Vainio A, Tigersted I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs epidural techniques. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988; 32: 179-185.
57. Arnér S, Rawal N, Gustafsson LL. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids—a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988; 32: 253-259.
58. Benedetti C. Intra-spinal analgesia: an historical overview. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987; 31, Supplementum 85: 17-24.
59. Bromage PR, Camporesi EH, Durant PAC, Nielsen CA. Rostral Spread of epidural morphine. *Anaesthesiology* 1982; 56: 431-436.
60. Rawal N, Möllefors K, Axelsson K, Lindgäzdn G, Widmann B. An experimental study of urodynamic effects of epidural morphine and of naloxone reversal. *Anesth. Analg.* 1983; 62: 641-647.
61. Hermens JM, Ebertz JM, Hanifin JM, Hirshman CA. Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl and oxymorphone. *Anesthesiology* 1985; 62: 124-129.

Original

¿Qué hacer ante un caso de tuberculosis pulmonar?

(Orientaciones prácticas para la Asistencia Primaria)

José Carrasco Cantos

Actuación sobre el enfermo

El llegar a establecer el diagnóstico de Tuberculosis Pulmonar no es una tarea fácil en gran número de casos. Esto lo saben muchos clínicos a cuyas consultas acuden enfermos con síntomas respiratorios anodinos, síndromes catarrales, malestar general (a veces no), y dificultad de obtener muestras de esputos por escasa tos o nula expectoración.

En un reciente estudio llevado a cabo por la Unidad de Enfermedades del Tórax de la Conselleria de Sanidad, sobre una muestra de casos de Tuberculosis Pulmonar durante diez años pudo comprobarse que el síntoma que llevó a los pacientes a la consulta, fundamentalmente, fue el de la tos; que un 15,4 % de los casos no presentaban síntomas y que el enfermo demoró por término medio el tiempo entre la aparición de dichos síntomas y la visita al médico entre tres y cuatro semanas.

En primer lugar hay que pensar en la posibilidad de la existencia de la enfermedad ante indicios sospechosos, ya que es más frecuente de lo que podría pensarse. (Tasa de incidencia para Baleares de T.P. de 20,78 en 1990) datos facilitados por el Servicio de Epidemiología de la Conselleria de Sanitat. Y en segundo, el intentar confir-

mar el diagnóstico, con todos los medios a nuestro alcance disponibles; fundamentalmente bacteriológicos. En los niños, se admite que unos buenos criterios clínicos, junto con los radiológicos y la prueba de la tuberculina positiva, son suficientes para establecer dicho diagnóstico.

Una vez realizado el mismo, hay que realizar una serie de actuaciones concretas, que llevarán a obtener el máximo beneficio al paciente en cada caso determinado. Han pasado los tiempos en que cada facultativo o grupo actuaba con criterios distintos. La reciente Conferencia Consenso para el Control de la Tuberculosis en España, divulgada en otras publicaciones, han establecido unos criterios que deben ser seguidos por todo clínico responsable.

En primer lugar, se ha de tranquilizar al paciente y a sus familiares. Aún hoy, la Tuberculosis representa en la sociedad una situación sanitaria desagradable y denigrante, que trata de ocultarse. Se ha de informar que gracias a los modernos fármacos, la enfermedad puede curarse y las lesiones, si son tratadas a tiempo, pueden desaparecer. Asimismo de que, salvo en casos de gran afectación del estado general del enfermo, o por un ambiente socioepidémico peligroso para la divulgación de la enfermedad (hacinamiento de personas, etc.) no es necesario internar al paciente en clínica. Y si así lo fuera, hoy día los internamientos son de corta duración.

Una vez establecido un clima de menos tensión emocional, tras el anuncio de la existencia del proceso, lo cual a veces requiere dosis de paciencia, ha de acordarse y aconsejarse el lugar del tratamiento. Como decíamos antes, si las condiciones de la vivienda son higiénicamente aceptables, en cuanto a amplitud y posibilidad de un relativo aislamiento del paciente; y si el estado general de éste, lo permite y no existe insuficiencia respiratoria, u otras enfermedades que lo agraven, podría quedarse en su domicilio. Eso sí, con la promesa del compromiso de asistir a una vigilancia médica periódica. Desde luego, no se ha de ceder en el otro extremo, es decir, aquellos enfermos que por su mal es-

tado general o bien la baciloscopia haya mostrado una gran posibilidad de contagio, cuantitativamente; o las condiciones higiénico-sociales sean deficientes, deberemos poner toda nuestra voluntad y medios para convencer (aunque la Ley General de Sanidad entendemos que podría obligarse) al paciente para que acuda lo más pronto posible a un centro de referencia de atención especializada.

En este segundo caso la responsabilidad y organización del esquema asistencial y terapéutico recae en el médico o equipo de la institución que acoja al paciente, y aunque en principio el esquema terapéutico básico sea el mismo, las circunstancias especiales del enfermo que le han hecho ingresar pueden modificar las actuaciones terapéuticas.

Pero si el paciente queda en su domicilio, todo el peso de la orientación sanitaria deberá llevarlo el médico de atención primaria, según los criterios de la O.M.S., y recogidos en la citada Conferencia Consenso. No obstante, puede, y deben existir centros de consultas para casos dudosos o de orientación y control de actuaciones epidemiológicas, que se citan igualmente en dicha Conferencia. En nuestro medio de Baleares, además de los servicios de neumología especializada de la Seguridad Social, los dependientes de la Conselleria de Sanidad en cada una de las islas.

Además de la terapéutica farmacológica que más adelante se citará, el paciente debe procurar ser, lo menos posible, difusor de la enfermedad. Así al menos durante veinte días, recibirá las visitas imprescindibles, se pondrá un pañuelo en la boca cada vez que vaya a toser, no escupirá en el suelo, no besará a otros, etc., y lógicamente no acudirá a su lugar de trabajo o estudio si es escolar. Sería conveniente habilitar para él una pieza de la casa bien ventilada y soleada.

Es importante informar al enfermo de que con un buen tratamiento deja de ser contagioso para los demás a los veinte o treinta días. Pasados los cuales, si el control clínico necesario lo aconseja, puede ir paulatinamente reanudando su vida social y labo-

ral, aunque tenga que continuar el tratamiento farmacológico.

El tratamiento médico propiamente dicho hoy día se ha simplificado bastante, gracias a la actividad antibacteriana de los nuevos fármacos específicos.

Se trata básicamente, salvo casos especiales que serían objeto de atención por centros y servicios de otro nivel, de suministrar *dos meses* tres fármacos: *Isoniazida*, *Rifampicina* y *Pirazinamida*, y *cuatro meses más sólo Isoniazida*, *Rifampicina*. Las dosis, junto con otros fármacos alternativos para casos de intolerancias, son las que aparecen en la tabla I. La Conferencia Consenso para el control de la Tuberculosis insistió en la eficacia y conveniencia de adoptar este simple esquema, dándolo en forma de asociación medicamentosa (existen preparados en el mercado) en una sola toma, y en ayunas cada día. Otras pautas, intermitentes, etc., se darían en casos especiales y vigilados, de enfermos rebeldes, internos en centros, etc.

La dieta alimenticia será la que el enfermo desee, y se abstendrá de hábitos nocivos, fumar, ingesta de alcohol, etc. Un aspecto a tener en cuenta es la necesidad de controles periódicos (cada mes y medio) de función hepática a las personas mayores de treinta y cinco años, por la posible hepatotoxicidad de estos fármacos.

Otras pautas en régimen diario: De no poder utilizarse la asociación H + R + Z por contraindicación o intolerancia a alguno de estos fármacos, es aconsejable reemplazar el fármaco implicado por Etambutol (E) a la dosis de 25 mg/kg de los primeros dos meses y 15 mg/kg los meses subsiguientes según alguna de las siguientes pautas alternativas:

1. Si no puede utilizarse H: 2EZR + 10ER
2. Si no puede utilizarse R: 2EZH + 10EH
3. Si no puede utilizarse Z: 2ERH + 7HR

Pautas intermitentes: Se entiende por tales la administración plenamente supervisada de fármacos antibacilares dos o tres veces por semana. Estas pautas facilitan el tratamiento y son especialmente recomendables en los enfermos poco cooperadores (Tabla I).

TABLA I

DOSIS RECOMENDABLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS		
Fármacos	Diaria	Formas de Administración Intermitente
Isoniazida (H)	5 mg/kg (máx. 300 mg)	(2 veces/semana) 15 mg/kg (máx. 900 mg)
Rifampicina (R)	10 mg/kg* (máx. 600 mg)	10 mg/kg (máx. 600 mg)
Pirazimida (Z)	30 mg/kg (máx. 2.000 mg)	60 mg/kg (máx. 3.500 mg)
Etambutol (E)	15-25 mg/kg** (máx. 1.500 mg)	50 mg/kg (máx. 3.000 mg)
Estreptomina (S)	10-15 mg/kg (máx. 1.000 mg)***	20-25 mg/kg (máx. 1.000 mg)*

* 450 mg en pacientes con menos de 50 kg de peso.

** 25 mg/kg los dos primeros meses y en adelante 15 mg/kg.

*** 750 mg: en pacientes con menos de 50 kg de peso o edad superior a 50 años.

Un control mensual clínico, bacteriológico se hace necesario. No solo para observar la evolución del proceso, sino para la vigilancia de la medicación, y del enfermo en su estado anímico y de su entorno. La Conferencia Consenso sólo recomendó dos controles radiológicos, al principio y al final del tratamiento; pero no hubo un acuerdo total sobre esto y se consideró que podría haber casos especiales en los que más controles fueran convenientes. El embarazo y lactancia no constituyen contraindicaciones para los modernos fármacos antituberculosos (no así para la estreptomina, no usada hoy).

El tratamiento de la Tuberculosis en la infancia es idéntico al de los adultos, pero es preciso ajustar la dosis de los fármacos al peso del niño.

Se ha de insistir ante el enfermo de que la ÚNICA FORMA DE CURARSE es la de seguir *exactamente* las indicaciones del médico y que *aunque mejore subjetivamente, no debe nunca abandonar la medicación, ni su forma de tomarla.*

Si apareciese baciloscopia positiva tras los tres primeros meses de tratamiento y/o dos positivas tras una negativa, se debe sospechar un fracaso terapéutico e indi-

car internamiento del paciente en centro especializado, para un mayor control y estudio de posibles resistencias.

Llegado a este punto hemos de recordar que inexcusablemente, el primer día de una sospecha fuerte de T.P., o bien el mismo día de la confirmación bacteriológica, hemos de realizar la DECLARACIÓN NOMINAL DEL CASO; bien con los impresos al efecto, de los que todo facultativo puede disponer, o bien telefónicamente. Se realiza en los Servicios de Epidemiología de la Conselleria de Sanidad, o en alguna de las Unidades de acción antituberculosa de la misma en las distintas islas. Teléfonos: Mallorca 72 46 49-233; Menorca 36 04 26; Ibiza-Formentera 30 67 00.

Actuación sobre el entorno de cada enfermo

Independientemente de la finalidad estadística de la declaración, esta va a servir para coordinar las actuaciones entre los niveles primario y especializado en cada caso, y en relación con su entorno.

Esta actuación sobre el entorno, es decir sobre los contactos y familiares próximos

de cada enfermo, es de gran importancia para la reducción de la endemia tuberculosa. Es uno de los pilares básicos de actuación en este sentido, denominándose «grupos de riesgo» en relación con el enfermo», a aquellos colectivos bien profesionales, escolares o familiares, que han estado en contacto con un enfermo bacilífero.

Esta actuación hay que hacerla, y hay que hacerla bien, sin exclusiones. Téngase en cuenta que según los expertos, cada enfermo contagia a su alrededor a unas veinte personas y que el 2,5 % de estas van a poder desarrollar la enfermedad en el primer año del contagio.

Desde luego nos referimos a *contactos próximos y familiares convivientes*, pues también es cierto que para la transmisión de la enfermedad, se necesita generalmente una convivencia prolongada y de cierta intimidad.

Así pues el campo de acción lo constituirán los familiares que viven en una misma vivienda, o los de visitas muy frecuentes; los compañeros de trabajo en lugares cerrados, proximidad física y dentro de los escolares, los de la misma aula del niño, y sobre todo, los adultos, profesores y demás, en relación con el enfermo. Ampliar más los círculos de actuación supondría alarmas, molestias y gastos innecesarios. Si en la investigación del grupo surgiese un caso de enfermedad secundario, se actuaría de la misma forma; tomando a este como eje principal de una nueva investigación epidemiológica.

El esquema de actuación aparece en la tabla II y se resume en lo que sigue:

Se realiza la PRUEBA DE LA TUBERCULINA a todos los componentes del grupo a investigar. A los individuos que les resulte *NEGATIVA*, si son como decimos, contactos próximos y familiares, se les indica QUIMIOPROFILAXIS, que se denomina «primaria», con Isoniacida con las mismas dosis que en el esquema para tratamiento (cuadro I).

Hay que convencer a estas personas, de que a pesar de no tener ningún síntoma, y además con la prueba negativa, es *muy*

conveniente que durante *DOS MESES* realicen dicha *prevención* (por la posibilidad de no haber podido desarrollar aún la reacción a la tuberculina. Pasados dos meses habrá de realizarse nuevamente la prueba y si siguiese negativa, se suspenderá la medicación.

Si en esta segunda vez la reacción resultase *POSITIVA*, se considera que la persona ha sido infectada y se realizará una exploración radiológica de tórax (radiografía) para determinar si sólo hubo infección o por el contrario se ha producido enfermedad. Caso de radiografía normal y sin síntomas clínicos la persona *SE CONTINUARÁ LA QUIMIOPROFILAXIS* (o tratamiento de la infección, como ahora se la prefiere denominar) *CUATRO MESES MÁS*; con control clínico periódico y radiológico al final, si procede.

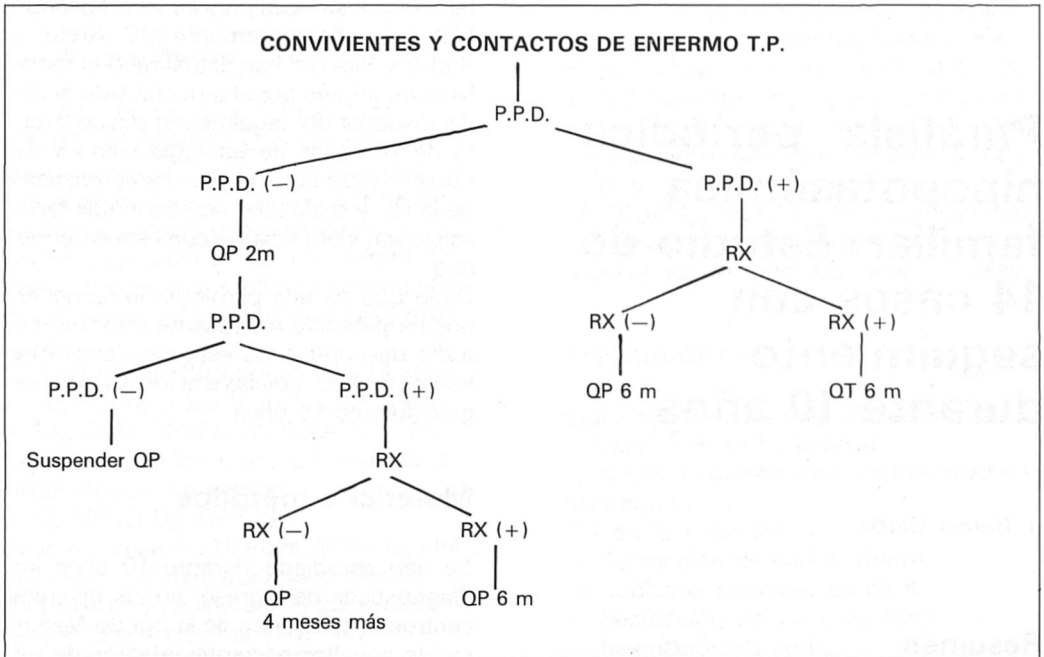
Si la radiografía de tórax, tras la conversión tuberculínica resultase con patrones lesionales, se complementaría la investigación con bacteriológica (en la infancia generalmente no es posible).

Estaríamos entonces ante un nuevo caso de tuberculosis, habiendo de comenzar por el principio a partir de este enfermo; se realizará una *NUEVA DECLARACIÓN DE CASO* y se instaurará el tratamiento (*QUIMIOTERAPIA*).

Si de entrada, al comienzo de la investigación del grupo, un conviviente ya resultase *TUBERCULINA POSITIVO*, se efectuará una radiografía de tórax. Con radiografía normal se considerará solamente infectado el individuo por el *b/Koch* y se instaurará *QUIMIOPROFILAXIS* (denominada *secundaria*) durante *SEIS MESES*. Igualmente con isoniácida y con las mismas dosis citadas. Si la radiografía de tórax mostrase patrones lesionales, el individuo se considera altamente sospechoso de padecer Tuberculosis Pulmonar, y tras las oportunas exploraciones complementarias, se instauraría el tratamiento (*QUIMIOTERAPIA*), y *DECLARACIÓN EPIDEMIOLÓGICA*, como caso nuevo que es. Se procedería entonces como desde el principio ante este caso.

Como decíamos en el anterior apartado,

TABLA II



se ha de tener precaución al instaurar en una persona profilaxis o tratamiento con Isoniacida por el riesgo de hepatotoxicidad de la misma. Así habría de hacerse al principio y cada mes y medio una determinación de pruebas funcionales hepáticas (transaminasas) a toda persona con antecedentes de hepatitis, o incluso sin ellos, a los mayores de 35 años.

Se considera, no obstante, que dichas pruebas tendrían que estar elevadas, por lo menos, tres veces su valor normal para que constituyan una contraindicación de quimioprofilaxis.

Caso de que exista dicha contraindicación, a esta persona se le tendría que efectuar controles clínicos frecuentes para interceptar el desarrollo posible de la enfermedad. La Conferencia Consenso para el Control de la Tuberculosis recomienda que se efectúe incluso controles mensuales, aunque sea por teléfono, para lograr un cumplimiento adecuado de las indicaciones. Actuando de esta forma ante un caso de tuberculosis, según los expertos, es posible que en las primeras décadas del siglo

venidero se logre disminuir de forma importante las tasas de la endemia tuberculosa.

Bibliografía

- La Tuberculosis en Cataluña. Departament de Sanitat y Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 1983.
- Hortal M. Estudio socio-epidemiológico de una muestra de casos de T.P. en Baleares en los últimos diez años. Medicina Balear 1988.
- Ruiz Manzano J. Tratamiento de la Tuberculosis. Monografía Boehringer Ingelheim 1989.
- Manual de Tuberculosis en Atención Primaria de Salud. Consejería de Salud y Servicios Sociales. Junta de Andalucía. 1989.
- Documento resultante de la Conferencia— Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. 1990.

Nota adicional importante

Recientes dificultades de importación y comercialización de la tuberculina RT-23 hacen imposible su adquisición; en su lugar, según fuentes de información del Instituto de Salud Carlos III, se recomienda la tuberculina CT-68, con las mismas dosis y criterios que con la RT-23 (agosto 1991).

Original

Parálisis periódica hipopotasémica familiar. Estudio de 14 casos con seguimiento durante 10 años

J. Burcet Darde

Resumen

Se presentan los datos clínicos descriptivos de 14 casos de Parálisis Hipopotasémicas familiares (PPF) seguidas en la isla de Mallorca, durante 10 años.

Se discute su diagnóstico y se realiza un estudio descriptivo de la forma de presentación de esta enfermedad en nuestro medio.

Palabras clave: Parálisis periódica, hipopotasemia.

Introducción

La parálisis periódica hipopotasémica familiar (PPF), fue descrita ya en el siglo XVIII, pero los primeros estudios clínicos rigurosos fueron hechos por Wesphal en 1885 y Oppenheim en 1891. En 1941

Talbott¹ revisó el tema incluyendo las referencias históricas previas y compilando 152 casos. Posteriormente MC. Ardle² y Rudelr y Rickerr³ han actualizado el tema. Nuestro interés por el tema ha sido al poder disponer del seguimiento clínico directo de 14 casos de etiología cierta y de otros 16 casos que por las características de la HC y dados los antecedentes familiares, son identificables con esta enfermedad.

Dado que es una patología infrecuente, nos ha parecido interesante referir el estudio descriptivo de esta casuística que hemos podido, gracias a la insularidad, seguir durante 10 años.

Material y métodos

Se han estudiado durante 10 años los diagnósticos de ingreso, en los diversos centros hospitalarios de la isla de Mallorca, de aquellos pacientes afectados de parálisis flácida de instauración aguda, con conservación del sensorio y de la sensibilidad y asociadas a Potasio sérico inferior a 3 miq/l, en vistas a discernir los casos de parálisis periódica familiar (PPF).

Los criterios de inclusión y exclusión se pueden observar en las tablas 1 y 2, respectivamente.

TABLA I

CRITERIO DE INCLUSIÓN
1) Episodios críticos recurrentes de parálisis flácidas de las extremidades.
2) Edad de inicio inferior a los 20 años.
3) Ausencia de afectación de la musculatura respiratoria y de los esfínteres.
4) Ausencia de afectación sensitiva.
5) Potasio sérico inferior a 3 Meq/L.
6) Historia familiar positiva.

TABLA II

CRITERIO EXCLUSIÓN
A) Toda hipopotasemia sintomática.
B) Cataplejía o parálisis del sueño.
C) Existencia de hipertiroidismo.

Servicio de Neurología. Clínica Femenina. Palma de Mallorca.

Correspondencia: Dr. Jaime Burcet Darde. C/ Avda. Alejandro Rosselló, 5. P-D. 07002. Palma de Mallorca.

Resultados

Estudio descriptivo:

- a) SEXO: 11 varones y 3 hembras.
b) FACTOR GENÉTICO: Se ha hallado en todos los casos. No existen casos esporádicos en esta serie. Se han referido hasta 16 ascendientes de los casos probados con HC sugestiva de la enfermedad. Se sugiere herencia autosómica dominante, con mayor penetrancia para el sexo masculino.
c) EDAD DE INICIO: Media 12 a 14 años, con extremos a los 8 años y 19 años.
d) FACTOR DESENCADENANTE: Muy claro en todos los casos por ingesta de carbohidratos y/o ejercicio.
e) NÚMERO DE CRISIS: Mínimo 2 crisis en 10 años. Máximo, una crisis cada 15 días durante 6 meses. Media de crisis excluidos estos casos extremos: 3 o 4 crisis al año.
f) DURACIÓN DE LAS CRISIS: Mínimo 3 horas. Máximo 24 horas. Media: 8 horas (excluidos estos dos casos extremos).
g) MUSCULATURA AFECTADA: Paraplejía o Tetraplejía. Nunca afectación respiratoria.
h) MOMENTO INICIO DE LAS CRISIS: 12 de los 14 casos se iniciaron entre 04 horas y 07 horas de la madrugada.
i) EVOLUCIÓN: Independientemente del curso previo de las crisis, ha habido curación total a los 25 años, con desaparición de las mismas. No ha habido ningún fallecimiento durante los episodios ícticos.

Exploraciones complementarias

- I. ANALÍTICA: K SÉRICO durante las crisis es inferior a 3 Meq/l con rangos entre 1,6 Meq/l y 2,9 Meq/l.
II. EKG: sin hallarse nunca arritmias severas. Se evocan cambios EKG inespecíficos vinculables a la Hipopotasemia (prolonga-

ción P-R y QT y aplanamiento onda T).
III. EMG: 3 casos en fase crítica, sin hallazgos anormales. En reposo (silencio eléctrico). En fase intercrítica, se ha practicado a 9 pacientes, de los que en 4 casos se han hallado cambios miopáticos en las cinturas escapulares y en 5 casos ha sido reportado como normal.
IV. BIOPSIA MUSCULAR: practicada en dos casos de larga evolución, con microscopía óptica y reportados como normales.

Tratamiento

Siguiendo la diferente bibliografía consultada^{4, 5, 6}, se ha indicado:

*) K oral o por perfusión endovenosa en fase aguda.

**) en fase crónica:

- Restricción de carbohidratos.
- Suplementos crónicos de K + .
- Restricción del ejercicio físico.
- Restricción de sodio.
- Espironolactona.
- Triamterene.
- Acetazolamida.

Ningún paciente ha accedido a realizar maniobras de provocación de las crisis.

Discusión

De la exposición de resultados, se deduce que la PPF tiene el siguiente perfil clínico de penetración en nuestro medio.

- Claro predominio masculino.
- Inicio antes de los 20 años.
- Siempre hay factor desencadenante y comienzo nocturno de madrugada.
- Curación a los 25 años.

En cuanto al diagnóstico diferencial, el problema esencial son las hipopotasemias sintomáticas, que pueden cursar con crisis de parálisis.

La clínica asociada despejará todas las dudas en un caso difícil.

La asociación con hipertiroidismo referida en China y Japón no se ha hallado en nuestro medio⁷, que se ha buscado sistemáticamente.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, nuestra impresión es bastante desalentadora. Las infusiones endovenosas de K no modifican el curso de la fase aguda, y los casos más agresivos en cuanto al número de crisis, no se han beneficiado de los diversos tratamientos profilácticos que se han indicado de forma correlativa.

En cuanto a la etiología, existe poca bibliografía actualizada sobre su base genética, dada la rareza de la enfermedad, y su curso benigno y a crisis.

Se sugiere una miopatía con deficiencia enzimática⁸, anormalidad de la membrana muscular, con deficiencia de la permeabilidad al K + g y respuesta excesiva de los receptores musculares de insulina¹⁰.

Ninguna de estas hipótesis se ha confirmado plenamente y hasta el momento presente se desconocen los marcadores genéticos de la enfermedad.

Bibliografía

1. Talbott JH. Periodic Paralysis: a clinical syndrome. *Medicine* 1941; 85; 1941.
2. Mcardle B. Metabolic and endocrine myopathies, cap. 19 en «Disorders of Voluntary Muscle», ed JN Walton, Edimburgo-Londres: Churchill Livingstone, 1974.
3. Rudel L, Ricker K. The primary periodic paralysis. *TINS* 1985; 8: 467-470.
4. Vern BA, Danon MJ, Hanlon K. Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzymes. *Arth Neurol* 1970; 22: 335-341.
5. Wroom FQ, Jarell MA, Maren TH. Acetazolamide treatment of hypokalemic periodic paralysis. Probable mechanisms of action. *Arch Neurol* 1975; 32: 385-392.
6. Griggs RC, Engel WK, Resnik JS. Acetazolamide treatment of hipokalemic periodic paralysis. Prevention of attacks and improvement of persistent weakness. *Ann Intern Med* 1970; 73: 39-48.
7. McFadzean AJS, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967; 1: 451.
8. Yazaki K, Kuribayashi T, Yamamura Y, Kurihara T, Araki S. Hypokalemic myopathy associated with 17X-Hydroxylase deficiency: a case report. *Neurology* 1982; 32: 94-97.
9. Martin AR, Levinson SR. Contribution of the na, K pump to membrane potential in familial periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1985; 8: 359-362.
10. Minaker KL, Menelly GS, Flier JS, Rowe J. Insulinmediated hypokalemia and paralysis in familial hypokalemia periodic paralysis. *Am J Med* 1988; 84: 1001-1006.

Revisión

Estudio de las urgencias en un medio rural. Adecuación de las consultas

Joaquín Domínguez Sánchez

Resumen

Se pretende averiguar la demanda asistencial fuera de las horas de consulta habitual en Andratx, el grado de adecuación de las consultas y hacer varias recomendaciones para el buen funcionamiento de los P.A.C. en el medio rural.

El estudio comprende 376 pacientes atendidos en uno de los tres turnos del servicio de urgencias durante seis meses.

Poco más de la mitad son mujeres. Los menores de 5 años son quienes consultan más.

Las urgencias representan el 59,04 % de las cuales el 34,68 % son traumatismos, heridas y efectos adversos.

Las enfermedades respiratorias son la primera causa de la patología no urgente así como del total de la asistencia solicitada.

El 9,04 % de pacientes precisaron envío a hospital. La mitad por traumatismos, heridas y efectos adversos.

Se insiste en el inadecuado uso del servicio de urgencias. En la necesidad de estudiar el grado de adecuación de las consultas.

Se propone la sustitución del término «P.A.C.» por «Servicio General de Urgencias», punto de partida para una deseable educación para la salud de la población.

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y Pediatría

Palabras clave: Medio rural. Demanda. Frecuentación. Días laborables y no laborables. Problemas de salud. Consultas no urgentes. Urgencias. Adecuación.

Introducción

El objetivo es completar el análisis de la demanda asistencial de Andratx (Baleares), no sólo durante la consulta habitual,¹ sino fuera de la misma; conocer si es justificada (adecuación de las consultas) y aportar sugerencias para la puesta en marcha de los P.A.C. (Puntos de Atención Continuada) en el medio rural.

El municipio está situado en la franja costera occidental de Mallorca, ocupando los últimos contrafuertes de la Sierra de Tramontana. Incluye los núcleos urbanos de Pto. Andratx, S'Arracó, Camp de Mar y Sant Elm. Su población de derecho² es de 6.622 habitantes (1-I-88). El sector servicios, industria y agricultura, por ese orden, ocupan a la población. El turismo condiciona su futuro desarrollo económico.

Material y métodos

El estudio se refiere a uno de los tres turnos del servicio de urgencias. Comprende un primer módulo (mi., j.), un segundo (l., m.) la siguiente semana y un último (v., s., d.) la tercera. Los días laborables dicho turno se inicia a las 14 h; si son festivos a las 9 h y termina a las 9 h del día siguiente; los fines de semana finaliza a las 9 h. del lunes.

La recogida de datos se hizo desde el 18-I-88 al 17-VII-88, en unos impresos donde se anotaron los siguientes ítems: fecha y día de la semana, hora de consulta, edad, sexo, problema de salud y clave diagnóstica, urgencia o no, asistencia a domicilio o en consulta y derivación a hospital. La codificación de motivos de consulta se basa en el sistema W.O.N.C.A.-I.C.H.P.P.C-2.³

TABLA I

FRECIENTACIÓN MENSUAL								
Mes	Días			Consultas			X	DS
	Lab.	No lab.	Total	Lab.	No lab.	Total		
Enero	3	2	5	7	14	21	4,2	2,78
Febrero	9	2	11	34	23	57	5,18	3,35
Marzo	8	2	10	20	22	42	4,2	3,51
Abril	7	4	11	29	52	81	7,36	4,82
Mayo	7	2	9	31	26	57	6,33	4,02
Junio	10	4	14	41	45	86	6,14	4,79
Julio	3	2	5	13	19	32	6,4	2,8
Total	47	18	65	175	201	376		

X = media

SD = Desviación estándar

Resultados

La tabla I refleja días evaluados y consultas realizadas (se excluyen 2 pacientes por insuficiencia de datos). Son 153 niños y adolescentes (40, 69 %), 180 adultos (47,87 %) y 43 ancianos (11,43 %). Las 190 mujeres constituyen el 50,53 %. Los 186 hombres el 49,46 %.

La media (X) de edad es de 28,60 años y la desviación estándar (SD) de 23,45; mujeres, X = 31,04 y SD = 23,69; hombres, X = 26,10 y SD = 22,93.

La solicitud de asistencia, según edad y sexo, está representada en la fig. 1.

La frecuentación por meses aparece en la tabla I y fig. 2.

El sábado es el día más frecuentado (fig. 3).

La X de consultas más alta, en días laborables, sucede el jueves (tabla II).

La afluencia horaria (fig. 4) es máxima de 16 a 22 h los días laborables; entre las 10-13 h los no laborables. Es mínima (menor del 6 %) de 0 a 10 h.

La X de consultas diaria es de 5,78; laborables, X = 3,72 y no laborables X = 11,76.

Son atendidos 400 problemas de salud. Se descartan 24 al considerarse secundarios o concomitantes.

La demanda de asistencia fue justificada (urgencia) en 222 casos (59,04 %) y no justificada en 154 (40,95 %).

La X de urgencias diaria es de 3,41; laborables, X = 2,38 y no laborables X = 3,92.

Se efectuaron 86 visitas a domicilio (22,87 %) y 290 en consultorio (77, 12 %). Son urgencias 57 de las primeras (66,27 %) y 165 de las segundas (56, 89 %).

Las urgencias son más frecuentes en los varones de todas las edades (fig. 5) y en niños adolescentes hasta los 20 años (tabla III).

Fueron remitidos a hospital 34 pacientes (9,04 %). No hay diferencias en cuanto a sexo. La mayoría son de edad media (tabla IV).

Las enfermedades respiratorias son las más frecuentes (tabla V) del total de problemas de salud. Los traumatismos, heridas y efectos adversos si únicamente tabulamos urgencias (tabla VI).

La fig. 6 muestra los motivos de consulta urgentes y no urgentes según sexo. Las tablas VII y VIII según edad. Los traumatismos, heridas y efectos adversos son las urgencias que con más frecuencia afectan a los varones de 5-64 años. La mayoría de causas no urgentes son respiratorias e inciden más en las mujeres de todas las edades, excepto entre 5-9 años.

La mitad de las urgencias remitidas a hospital (tabla IX) son traumatismos, heridas y efectos adversos, siendo la primera causa de ambos sexos.

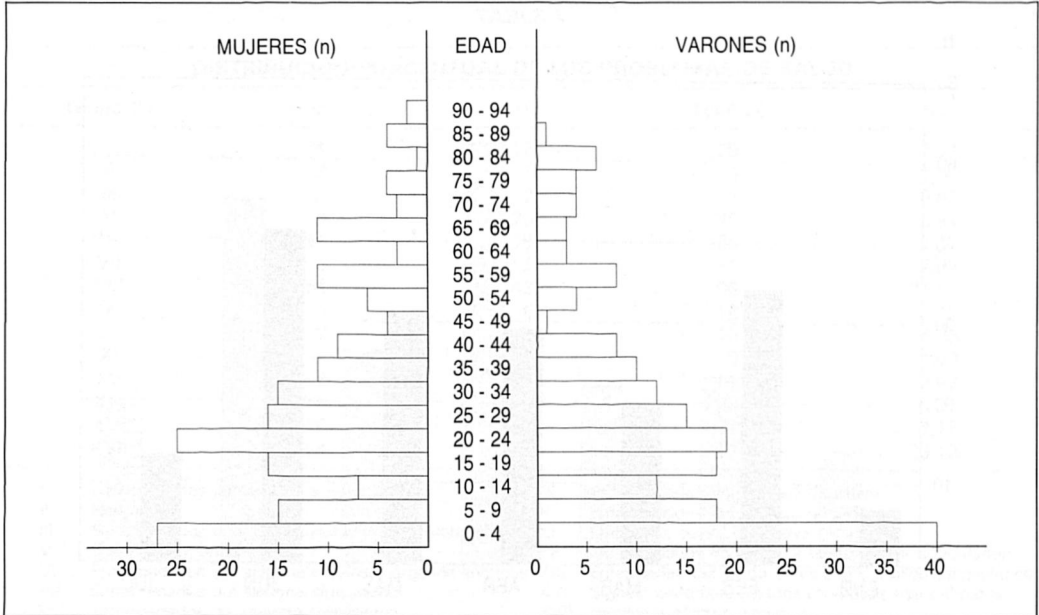


Figura 1. Solicitud de demanda en función de edad y sexo.

TABLA II

FRECUENTACIÓN SEMANAL					
Día	n	Consultas (n)	X	DS	r
Lunes	11	46	4,19	2,08	(1-7)
Martes	9	35	3,88	1,79	(1-7)
Miércoles	9	30	3,33	1,88	(1-8)
Jueves	8	37	4,62	1,40	(2-7)
Viernes	11	41	3,72	3,79	(0-14)
Sábado	8	101	12,62	3,99	(7-20)
Domingo	9	86	9,55	2,11	(6-12)

n = n.º de observaciones

X = media

SD = Desviación estándar

r = rango

TABLA III

DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD Y SEXO DE LAS URGENCIAS						
Edad	V	%	H	%	n	%
0-4 años	25	11,26	19	8,55	44	19,81
5-9 años	9	4,05	7	3,15	16	7,20
10-19 años	21	9,45	11	4,95	32	14,41
20-44 años	44	19,81	41	18,46	85	38,28
45-64 años	11	4,95	11	4,95	22	9,90
65-94 años	12	5,40	11	4,95	23	10,36
TOTAL	122	54,95	100	45,04	222	100

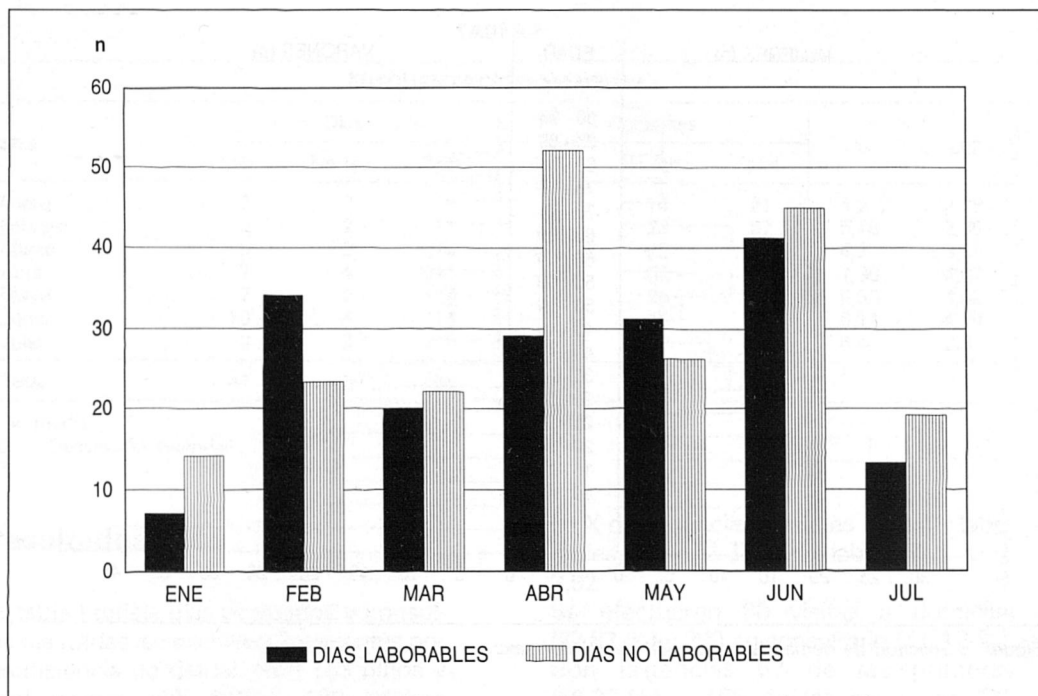


Figura 2. Frecuentación mensual de consultas.

TABLA IV

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES REMITIDOS A HOSPITAL SEGÚN SEXO Y EDAD						
Edad	V	%	H	%	n	%
0-4 años	—	—	—	—	—	—
5-9 años	2	5,88	—	—	2	5,88
10-14 años	1	2,94	1	2,94	2	5,88
15-19 años	—	—	2	5,88	2	5,88
20-44 años	8	23,52	9	26,47	17	50
45-64 años	1	2,94	2	5,88	3	8,82
65-94 años	5	14,70	3	8,82	8	23,52
TOTAL	17	50	17	50	34	100

Discusión

El estudio, observacional descriptivo, es igual en duración (n.º de guardias) a otro⁵ si bien aquél se refiere sólo a urgencias en vísperas y festivos.

La edad media, inferior a la de Lucas,⁷ puede deberse a factores demográficos.⁴ La solicitud de asistencia, según grupos de edad y sexo, es equiparable a la pobla-

ción de derecho del municipio.⁴ Coincide con la literatura publicada^{5, 7} salvo en lo que respecta al ligerísimo predominio de las mujeres.^{5, 7, 9}

La frecuentación mensual depende de las guardias realizadas. La más alta en abril se debe a que también lo es en días no laborables y Viernes Santo (festivo).

La mayor frecuentación los fines de semana se explica por la lógica inexistencia de consulta ambulatoria.

TABLA V

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LOS PROBLEMAS DE SALUD				
Grupo (*)	V	H	Total (n)	%
I	11	18	29	7,71
II	3	1	4	1,06
III	—	2	2	0,53
V	6	20	26	6,91
VI	11	18	29	7,71
VII	8	3	11	2,92
VIII	54	42	96	25,53
IX	4	8	12	3,19
X	7	9	16	4,25
XI	—	6	6	1,59
XII	8	3	11	2,92
XIII	10	10	20	5,31
XVI	10	17	27	7,18
XVII	54	33	87	23,13

- (*) I Enfermedades parasitarias e infecciosas IX Enfermedades del aparato digestivo
 II Neoplasias X Enfermedades del aparato urinario
 III Enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas XI Embarazo, parto, puerperio
 V Trastornos mentales XII Enfermedades de la piel y tejido celular subcutáneo
 VI Enfermedades del sistema nervioso, órganos sentidos XIII Enfermedad del tejido conectivo y musculoesquelético
 VII Enfermedades del sistema circulatorio XVI Signos, síntomas, estados morbosos mal definidos
 VIII Enfermedades del aparato respiratorio XVII Heridas y efectos adversos

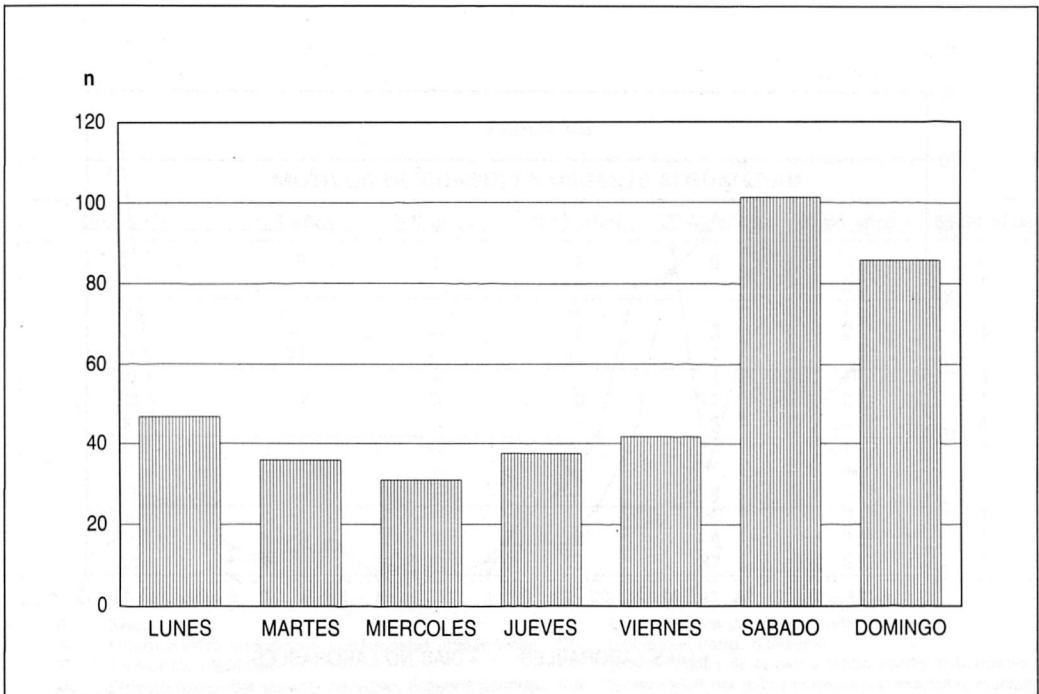


Figura 3. Frecuentación semanal de consultas.

TABLA VI

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS URGENCIAS				
Grupo (*)	V	H	Total (n)	%
I	5	10	15	6,75
II	3	—	3	1,35
III	—	2	2	0,90
V	3	4	7	3,15
VI	11	12	23	10,36
VII	6	2	8	3,60
VIII	22	13	35	15,76
IX	4	5	9	4,05
X	4	4	8	3,60
XI	—	5	5	2,25
XII	4	2	6	2,70
XIII	5	5	10	4,50
XVI	8	6	14	6,30
XVII	49	28	77	34,68

- | | | | |
|-------|---|------|--|
| (*) I | Enfermedades parasitarias e infecciosas | IX | Enfermedades del aparato digestivo |
| II | Neoplasias | X | Enfermedades del aparato urinario |
| III | Enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas | XI | Embarazo, parto, puerperio |
| V | Trastornos mentales | XII | Enfermedades de la piel y tejido celular subcutáneo |
| VI | Enfermedades del sistema nervioso, órganos sentidos | XIII | Enfermedad del tejido conectivo y musculoesquelético |
| VII | Enfermedades del sistema circulatorio | XVI | Signos, síntomas, estados morbosos mal definidos |
| VIII | Enfermedades del aparato respiratorio | XVII | Heridas y efectos adversos |

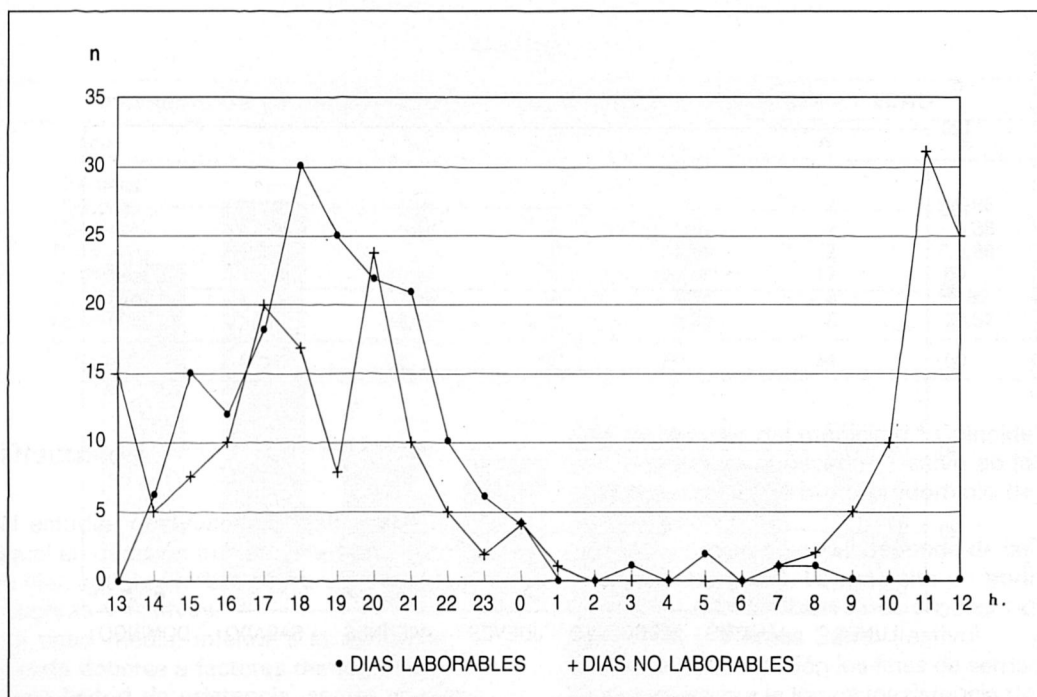


Figura 4. Frecuentación horaria de las consultas.

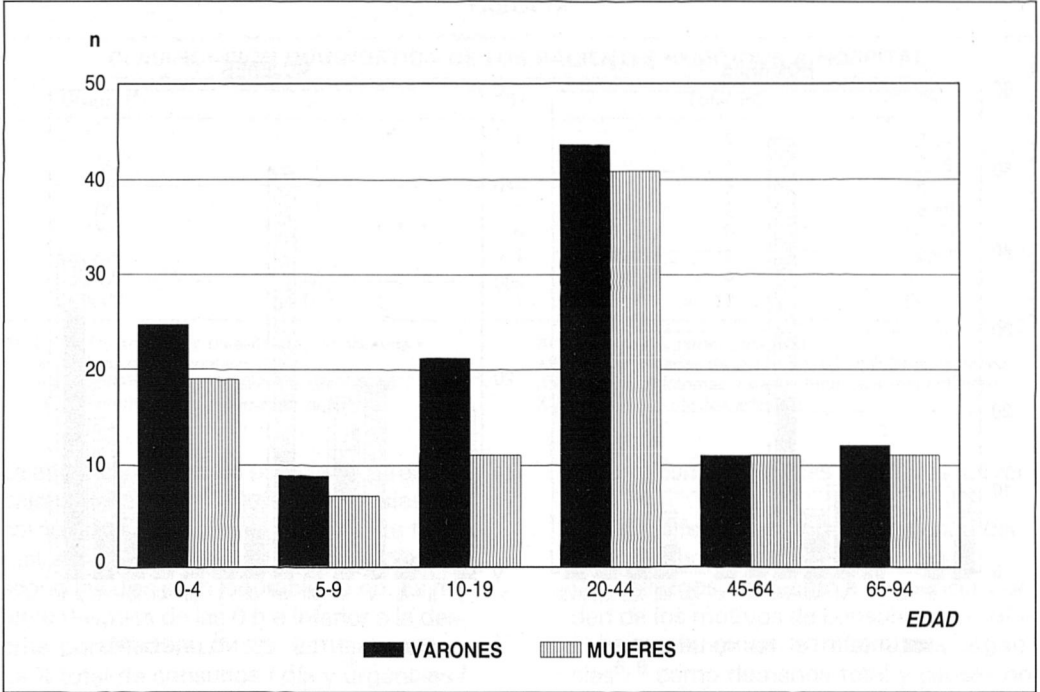


Figura 5. Distribución de las urgencias según edad y sexo.

TABLA VII

MOTIVOS DE CONSULTA URGENTE SEGÚN EDAD						
Grupo (*)	0-4 años	5-9 años	10-19 años	20-44 años	45-64 años	65-94 años
I	5	1	4	5	—	—
II	—	—	—	—	2	1
III	—	—	—	—	1	1
V	—	—	1	3	2	1
VI	21	—	—	1	—	1
VII	—	—	—	1	4	3
VIII	7	5	6	11	2	4
IX	—	—	—	5	—	4
X	1	—	—	3	1	3
XI	—	—	—	5	—	—
XII	2	—	—	4	—	—
XIII	—	—	—	6	3	1
XVI	3	2	2	4	2	1
XVII	5	8	19	37	5	3

- (*) I Enfermedades parasitarias e infecciosas IX Enfermedades del aparato digestivo
 II Neoplasias X Enfermedades del aparato urinario
 III Enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas XI Embarazo, parto, puerperio
 V Trastornos mentales XII Enfermedades de la piel y tejido celular subcutáneo
 VI Enfermedades del sistema nervioso, órganos sentidos XIII Enfermedad del tejido conectivo y musculoesquelético
 VII Enfermedades del sistema circulatorio XVI Signos, síntomas, estados morbosos mal definidos
 VIII Enfermedades del aparato respiratorio XVII Heridas y efectos adversos

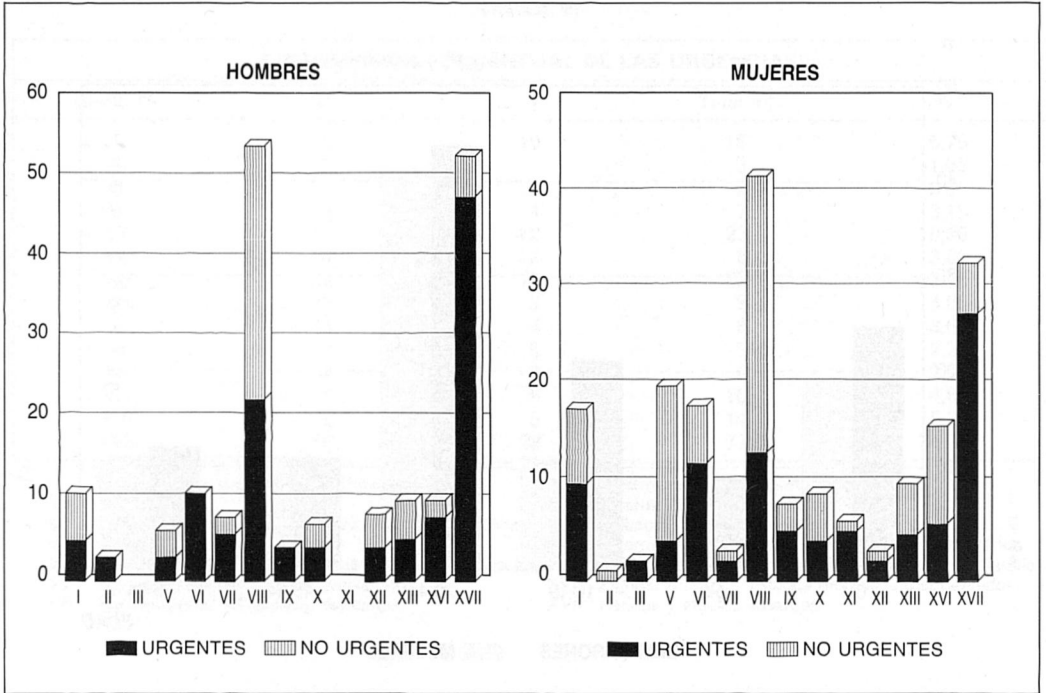


Figura 6. Motivos de consulta según sexo.

TABLA VIII

PROBLEMAS DE SALUD NO URGENTES SEGÚN EDAD						
Grupo (*)	0-4 años	5-9 años	10-19 años	20-44 años	45-64 años	65-94 años
I	2	9	1	1	1	—
II	—	—	—	—	—	1
III	—	—	—	—	—	—
V	—	—	2	12	3	2
VI	1	—	—	2	1	2
VII	—	—	—	—	1	2
VIII	14	8	6	21	4	8
IX	—	—	1	1	1	—
X	2	—	1	2	3	—
XI	—	—	—	1	—	—
XII	2	—	1	1	1	—
XIII	—	—	2	6	1	1
XVI	1	—	6	3	1	2
XVII	1	—	1	5	1	2

- | | | | |
|-------|---|------|--|
| (*) I | Enfermedades parasitarias e infecciosas | IX | Enfermedades del aparato digestivo |
| II | Neoplasias | X | Enfermedades del aparato urinario |
| III | Enfermedades endocrinas, nutricionales, metabólicas | XI | Embarazo, parto, puerperio |
| V | Trastornos mentales | XII | Enfermedades de la piel y tejido celular subcutáneo |
| VI | Enfermedades del sistema nervioso, órganos sentidos | XIII | Enfermedad del tejido conectivo y musculoesquelético |
| VII | Enfermedades del sistema circulatorio | XVI | Signos, síntomas, estados morbosos mal definidos |
| VIII | Enfermedades del aparato respiratorio | XVII | Heridas y efectos adversos |

TABLA IX

CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS PACIENTES REMITIDOS A HOSPITAL				
Grupo (*)	V	H	Total (n)	%
I	—	1	1	2,94
V	1	—	1	2,94
VII	3	—	3	8,82
IX	1	1	2	5,88
XI	—	5	5	14,70
XII	—	1	1	2,94
XVI	2	2	4	11,76
XVII	10	7	17	50

(*) I Enfermedades parasitarias e infecciosas
 V Trastornos mentales
 VII Enfermedades del sistema circulatorio
 IX Enfermedades del aparato digestivo

XI Embarazo, parto, puerperio
 XII Enfermedades de la piel y tejido celular subcutáneo
 XVI Signos, síntomas, estados morbosos mal definidos
 XVII Heridas y efectos adversos

La afluencia horaria es parecida a otros trabajos revisados.^{5, 7} Motivos laborales, de comodidad y existencia de consulta habitual son las razones de que sea distinta según los días sean laborables o no. Es mínima después de las 0 h e inferior a la descrita por Martínez.⁸

La X total de consultas / día y urgencias / día es baja. Estas cifras son similares y algo inferiores, respectivamente, a las que obtienen Delgado et al.⁵ y Martínez.⁸ Quizás se deba a la proximidad del hospital de referencia (Son Dureta), su fácil acceso (autopista) y dotación técnica y profesional adecuada, sin descartar que un pequeño porcentaje de pacientes recurren, probablemente, a la asistencia especializada y hospitalaria privada.

El n.º de consultas a domicilio es bajo a diferencia de la bibliografía revisada.^{5, 6, 7} Las causas serían geográficas, demográficas y socioeconómicas. El porcentaje se aproxima y la media diaria es casi idéntica a la de una población⁸ algo más habitada que Andratx.

El análisis de la adecuación de las consultas se basa en el concepto de urgencia.¹⁰ La relación de casos urgentes con no urgentes es bastante similar a dos estudios.^{7, 8} Difiere de uno de ellos⁹ por ser su población regresiva y muy desigual en número de habitantes.

Las urgencias, como en otros trabajos,^{5, 9, 10} afectan más a los varones. Son más frecuentes en niños (otitis) y adolescentes

(traumatismos, heridas y efectos adversos).

No hay diferencias apreciables en la derivación a hospital.^{5, 6, 7, 9}

Los hallazgos, en cuanto a frecuencia y orden de los motivos de consulta, son coincidentes tanto en lo referente a urgencias^{6, 9} como demanda total y causas no urgentes.^{8, 9}

Hay una exacta coincidencia⁶ en el motivo de envío más frecuente a hospital. Otros autores^{5, 7} obtienen los mismos resultados.

Conclusiones

- Utilización inadecuada del servicio de urgencias. Lo prueba:
 - Importante porcentaje de visitas no urgentes al no acudir los pacientes, por comodidad o causas laborales, a la consulta ambulatoria.
 - Primera causa de patología asistida igual a la que sucede en horas de consulta habitual.
- La presencia física del personal sanitario debe estar condicionada a las horas de máxima afluencia los días laborables y a la mayor frecuentación los fines de semana y festivos.
- De persistir una infradotación técnica y especializada en el medio rural la población continuará acudiendo a los servicios de urgencia hospitalarios.

4. El estudio de la justificación de las consultas es fundamental para conocer el grado de adecuación de las mismas. Su análisis es imprescindible para la correcta ordenación y racionalización de la asistencia fuera del horario de consulta habitual.
5. El abandono del inapropiado y confuso término «P.A.C.» debería ser una de las medidas a tomar para una mejor educación para la salud de la población. «Servicio General de Urgencias» podría ser una denominación más lógica y orientativa.

Bibliografía

1. Domínguez Sánchez J. «Análisis de la demanda de consultas en atención primaria. Importancia de su registro». VIII Congreso Nacional de Medicina Rural y Asistencia Primaria. Palma. Mayo, 1986.
2. Padrón Municipal de Habitantes. Ayuntamiento de Andratx. Rectificación a 1 de enero de 1989.
3. García Olmos LM. «Normalización de los registros: clasificaciones en Atención Primaria. Anexo». Equipo Cesca. Los sistemas de registro en la atención primaria de salud. Madrid: Ed. Díaz de Santos S.A.; 1987, 150-164.
4. Carbonero MA, Mascaró P. El marc socio-demogràfic dels serveis socials a Mallorca. Consell Insular de Mallorca. Palma, 1988; vol. I, 130-131 y 134-135.
5. Delgado Puyol JA, Ayala Sacristán L, Balda Soria JA et al. Estudio de la demanda de urgencias en el medio rural. *Salud Rural* 1987; IV, 8: 19-25.
6. De Lorenzo-Cáceres Ascanio A, Del Ama Manzano JA, Arcos Santos L et al. Estudio descriptivo de la demanda de urgencias en un medio rural. *Rev. San. Hig. Públ.*, 1986; 60: 511-528.
7. Lucas Sánchez R. Estudio epidemiológico sobre la demanda de asistencia médica de urgencia en un medio rural. *Salud Rural* 1986, II, 8: 33-42.
8. Martínez Fernández JJ. Incidencia de consultas en un servicio de urgencias en la asistencia primaria. *SEMER*. 1990; XIV, 124: 495-502.
9. Del Burgo Fernández JL. Análisis de la demanda domiciliaria en el medio rural. *Salud Rural* 1986, III, 4: 23-27.
10. Del Castillo Rey M, Huguet J, Bravo Ribó J y Cortada Villuendas L. Estudio del área de urgencias de un hospital general. Grado de adecuación de las visitas. *Méd. Clínica* 1986; 87, 13: 540.

Historia

Don Emilio Darder. Médico y político

José M.^a Rodríguez Tejerina

El apellido Darder, de remoto origen francés, aparece repetidas veces en la Historia de la Medicina en Mallorca. Don José y don Tomás Darder Enseñat, por ejemplo, fueron dos prestigiosos médicos de las postrimerías del siglo XIX y comienzos de nuestra centuria. Otro galeno insigne, de la misma saga, hijo de Tomás, fue Emilio Darder y Cánaves. Brillante analista y epidemiólogo, que ingresó, como académico numerario, en la *Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca* en 1926, cuando sólo contaba 31 años de edad.

Posteriormente, la decidida vocación política, el talante progresista d'*En Emili*, le llevaron a desempeñar, en dos ocasiones, la alcaldía de Palma. Por los años turbulentos de la II República Española.

La figura humana de don Emilio alcanzó triste renombre después de su muerte. Por la referencia que hizo Georges Bernanos, en su novela, *Los grandes cementerios bajo la luna*, el trágico final del último alcalde republicano en Mallorca. Emilio Darder y Cánaves fue fusilado en *Ciutat*, tras seis meses de penoso cautiverio, en la madrugada del 24 de febrero de 1937.

Una biografía fecunda

Emilio Darder nació en Palma de Mallorca en 1895. Desde sus estudios de bachillerato mostró mucha afición a las Ciencias Naturales. Con su malogrado hermano Tomás y su primo el geólogo Bartolomé Dar-

der, consiguieron una buena colección de Historia Natural e ingresó, ya por entonces, en la *Real Sociedad Española de Historia Natural*. Comenzó sus estudios de Medicina en la Facultad de Valencia, pero antes de terminar la carrera montó un pequeño laboratorio en el que, en 1913, logró diagnosticar un caso de coccidiosis hepática, enfermedad muy rara de la que sólo se habían descrito dos casos en España.

Este laboratorio, tan modesto en sus inicios, llegó a ser, con el tiempo, modélico en su género, luego de su inauguración oficial en el mes de mayo de 1921.

Emilio Darder obtuvo el título de médico en 1915. Título de Licenciado en Medicina y Cirugía que fue expedido en Madrid el 28 de agosto del mismo año. Se inscribió en el *Colegio de Médicos de Baleares* el 27 de febrero de 1918. Pocos años más tarde fue elegido académico electo de la *Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca*, para cubrir la vacante producida por la muerte de don Eugenio Losada Mulet. El 21 de marzo de 1926, en sesión solemne, fue recibido como académico numerario, versando su discurso de ingreso sobre el tema: «Los modernos métodos de diagnóstico y la extensión de la sífilis». Le contestó don José Sampol Vidal, quien se hizo eco de la juventud del recipiendario, que sólo contaba, como ya se dijo, 31 años de edad, y a la circunstancia de ser hijo de don Tomás Darder Enseñat, académico desde 1874. Luego habló de la pericia de Emilio Darder como analista, de su buen hacer en el laboratorio; que no en vano había sido discípulo de Achúcarro, Turró, González, Pittaluga, Rubistein y Gastón.

Ya por aquellas fechas había publicado don Emilio algunos trabajos:

«Valor de los hemocultivos, sero-reacción de aglutinación y fijación del complemento (Wassermann y Weinberg)», «Biografía de Achúcarro», «Las orinas en la gripe», «Exposición de las reacciones de Wassermann practicadas en nuestro laboratorio». «Deducciones que de ellas se derivan». «Una sero-reacción de Wassermann

positiva implica el diagnóstico de sífilis». «Valor de las reacciones negativas».

Había dado, además, en mallorquín, numerosas conferencias de divulgación sanitaria en varios pueblos de Mallorca: Inca, Felanitx, Pollensa, Alaró, El Terreno, Capdepera. En septiembre de 1925 presentó una «Memoria» sobre el paludismo en Mallorca al *Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones*.

Pronunció, entre otras conferencias, dos muy significativas: «La trascendencia educativa del ejercicio y, particularmente, de los juegos» y, «La cuestión del alcohol». En 1923 publicó una cartilla profiláctica, bilingüe, en mallorquín y castellano, dando instrucciones para combatir y prevenir las fiebres tifoideas. Ese mismo año fue nombrado médico bacteriólogo del *Laboratorio Municipal* y miembro de la *Sociedad Española de Higiene*.

En la *Real Academia* don Emilio Darder ocupó el cargo de bibliotecario, desde 1929 hasta el momento de su muerte, en 1937. Y dio a conocer en ella varios trabajos:

«El empleo del suero de convaleciente en el tratamiento y profilaxis del sarampión y escarlatina» (14-XI-1926).

«Etiología y profilaxis de la escarlatina» (18-II-1927).

«Lucha antitífódica. La declaración y el diagnóstico de las fiebres tifoideas» (26-IX-1927).

«Despistage de los casos y la vacunación antidiftérica» (17-II-1928).

«Empleo de la antitoxina escarlatinosa para combatir la escarlatina» (30-I-1929).

«Epidemiología de la difteria: Antiguas dificultades para su profilaxia y valor actual de la vacunación» (26-I-1930). (En la sesión inaugural de la Academia.)

«Casos de gastro-enteritis infectivas en los niños y disenterías» (27-VI-1931).

«Estado sanitario» (22-I-1936).

Don Emilio Darder publicó en la *Revista Balear de Medicina*, diversos trabajos; dos sobre la «Contribución al estudio del valor de la vacunación antitífica por vía oral» y las «Vacunaciones practicadas en Mallorca (por ese método oral) durante el brote

epidémico 1928-1929», «El primer caso de Sodoku registrado en Mallorca»; «Dos casos de fiebre exantemática mediterránea». Fue Jefe de Epidemiología del *Instituto Provincial de Higiene de Baleares*, Presidente de la *Asociación para la Cultura de Mallorca*, Presidente de la *Comisión de Sanidad del Ayuntamiento*. En 1932 redactó un reglamento para la *Inspección Médico-Higiénica Escolar*. En el «VII Congreso de metges de Lengua Catalana», figuró como Vicepresidente de honor. Este Congreso se celebró en Palma, entre los días 27 de junio al 3 de julio de 1932.

También fundó la revista *Mallorca* y fue, asimismo, fundador de la *Associació per la Cultura de Mallorca*, entidad que llegó a presidir entre 1930 y 1932. Colaboró en el boletín de esta *Associació*, en *La Nosttra Terra* y en el *Calendari Mallorquí*.

Don Emilio Darder y Cánaves era un hombre de escasa estatura, muy delgado, tuberculoso, de carácter retraído. Católico practicante. Acostumbraba a llevar corbata de pajarita y hablaba siempre en mallorquín.

En nuestros días, una calle de *Ciutat*, la antigua calle Manos, que va desde el *carrer* de La Balanguera hasta el de la Industria, se denomina: *Carrer Emili Darder, Batle*.

Actividades políticas

A principios de 1929 los socialistas de Mallorca se encontraban en una situación económica precaria. El *Obrero Balear*, su periódico, estaba a punto de desaparecer, por falta de dinero. Mas la crisis logró superarse y la publicación continuó apareciendo. En la *Casa del Pueblo* la sociedad *Salud y cultura* organizó una serie de conferencias que estuvieron a cargo de conocidos personajes de ideología izquierdista: Luis Ferbal, del *Instituto Balear*; Daniel Martínez Ferrando, catedrático de la *Escuela de Comercio*; Emilio Darder, Jefe de Epidemiología del *Instituto Provincial de Higiene*, etc.

En 1934 nació *Izquierda Republicana de*

Baleares, cuyo anteproyecto de *Estatutos* había sido redactado por Darder, el 8 de abril. Se fusionaron los partidos *Republicano Radical Socialista* y *Acción Republicana*. También asistieron a la Asamblea representantes de *Unión Republicana Federal*, de Inca y de las *Juventudes de Izquierda*, de Felanitx.

En el recién formado *Comité Ejecutivo del Consejo Regional de Izquierda Republicana*, figuraba como tesorero Emilio Darder. El mismo año 34 se constituye el *Comité de Relaciones entre Cataluña y Mallorca*. También figurará en él Emilio Darder, junto con otros mallorquines catalanistas.

Tras los sucesos del 12 de octubre de aquel año, dimite como alcalde de Palma don Emilio, que lo era desde hacía unos meses. Darder, desde la alcaldía, había patrocinado un ambicioso proyecto de construcción de escuelas.

Volvemos a encontrarnos al *metge* Darder en otro suceso importante, ya en 1935. Acude al aeropuerto de Palma de recibir al ex ministro de la Gobernación, Casares Quiroga.

En fin, en 1936, con el triunfo en las urnas del Frente Popular del 16 de febrero, es reelegido alcalde de Palma.

La Guerra Civil

En la causa 978/1936 que se le siguió a Emilio Darder Cánaves y que le llevó, finalmente, ante el pelotón de fusilamiento, figura una carta que envió el alcalde de Palma al Venerable de la *Logia Pitágoras*, el 18 de marzo de 1936. Misiva que demostraba las buenas relaciones que mantenía el médico con la masonería y que, junto con un telegrama de un presunto *Comité Revolucionario Marxista*, fueron dos de las principales bazas esgrimidas por la acusación.

Según este telegrama, Darder era uno de los jefes de una próxima revolución marxista que pretendía, como primera medida, la de conceder 48 horas para la ven-

ganza popular y la inmediata eliminación de los jefes del Ejército.

La verosimilitud del citado telegrama es dudosa. Sí es innegable, en cambio, que Emilio Darder, el primer día de la Guerra Civil, el 18 de julio, solicitó, sin éxito, repetidas veces, al Gobernador Civil don Antonio Espina, le fueran entregadas armas al pueblo para sofocar la sublevación militar. Acompañaron a Darder en estas gestiones: Ferretjans, García, Feliu, Andrés Sureda, Eloy Cobo, Qués, Jaume y otros conocidos hombres de izquierda.

Don Antonio Espina se opuso a que se armara al pueblo y reiteró a los demandantes: «que él no pedía armas a nadie y que si ellos las querían las fueran a buscar».

Don Emilio Darder y Cánaves pasó una noche muy asendereada el 18 de julio y no regresó a su domicilio hasta las 6 de la madrugada del día 19. Pronto fue detenido, a pesar de que su hermano Bartolomé adujo que padecía «un ataque de angina de pecho por ser un enfermo aórtico crónico», que le obligaba a guardar cama por prescripción del Dr. Sureda Blanes.

La alcaldía de Palma emitió un desfavorable informe sobre el *batle*:

«Está considerado como descreyente y sin religión, no constando nada en contra de su conducta moral, su ideología es acérrimo izquierdista, afecto al partido Izquierda Republicana, habiéndose exhibido con propagandas izquierdistas públicas y en bastantes ocasiones, siendo de carácter muy antipático pues casi nunca correspondía al saludo de sus inferiores si no eran de sus ideas».

La sentencia

El embargo de los bienes de Emilio Darder, dos casas en Palma y una finca rústica en Buñola, tuvo lugar el 17 de diciembre de 1936.

La sentencia, por sus actividades políticas fue dada a conocer el 16 de febrero de 1937. El Ministerio Fiscal pidió la pena de muerte para Alejandro Jaume y Anto-

nio María Qués. Solicitó para Emilio Darder y Antonio Mateu, únicamente, la pena de 20 años de reclusión menor y 10 millones de pesetas, a cada uno, en concepto de responsabilidad civil.

Pero el Consejo de Guerra fue más severo que el propio fiscal. Días después, el 23 del mismo mes, el Auditor de Guerra, luego de recriminar al defensor de Antonio Mateu Ferrer por su actuación «inadmisible ante los Tribunales Militares», dictaminó que la sentencia no adolecía de vicio o defecto que impidiera su aprobación, al tiempo que rechazaba los recursos que pretendían interponer las defensas.

El Coronel Comandante Militar, Benjumea, aprobó la sentencia del Consejo de Guerra y la puso en conocimiento del Excelentísimo Sr. General Jefe de la Secretaría de Guerra del Estado Español, «no procediendo proponer la concesión del indulto».

24 y 25 de febrero de 1937

El 24 de febrero de 1937 publica *El Día*, diario palmesano de la mañana, en primera página, con gruesos titulares:

«De cada día nuestro glorioso Ejército Salvador va estrechando el cerco de Madrid». En la misma página, en el ángulo superior derecho, pueden leerse unas palabras del Jefe del Estado, Generalísimo Franco:

«Queremos a España una e indivisible, bajo la égida de un Estado nuevo».

En un recuadro se habla de «una nueva edad media». Y, en otro lugar:

«La C.N.T. ha pedido el fusilamiento de Azaña, Largo Caballero y Álvarez del Bayo, responsables con Villalba de la caída de Málaga».

No todas las noticias son de guerra. También se anuncian varias películas, que se proyectan en los diversos cines de Palma:

«¡¡Sensacional!! En un mismo programa *Las Cruzadas* y *Tres lanceros bengalíes*. Los dos films completos. Jueves. Principal».

En el cine Rialto podían contemplarse: *El Rey mortífero* y *Se necesita un rival*. En el Moderno: *El último rodeo* y *A la sombra de los muelles*. En el Lírico: *Un perfecto caballero* y *La tela de araña*.

El 25 de febrero, en el mismo periódico, se reproducen otras palabras de Franco: «Ni un obrero sin trabajo, con retribución suficiente a los necesitados y en relación con el rendimiento de su trabajo».

«Saludo a Franco. ¡Arriba España!».

Los titulares proclaman:

«El intento de ofensiva de los rojos en Asturias fue para ellos un enorme desastre».

«Saludo a Franco. ¡Arriba España!».

Después, a 3 columnas, aparece una noticia sorprendente:

«Una sola cosa interesa: que España, Europa y la Humanidad sean liberadas de una República de asesinos». «Ha dicho el doctor Marañón.» Quien acababa de arribar a Marsella.

En la página 3, en un recuadro:

«Ejercicios espirituales para Señoras y Señoritas en el convento de R.R. Adoratrices por el Rvdo. Padre Lorenzo Salcedo S.J. del 28 de febrero al 6 de marzo. Horario...».

Y, los consabidos cines:

Rialto: *Montecarlo* y *Señora casada necesita marido*; Moderno: *Duro de pelar* y *La cruz y la espada*; Teatro Principal: *Tres lanceros bengalíes* y *Las Cruzadas*.

En una sola columna, la noticia. Escueta: «Comandancia Militar de Baleares. Sentencia cumplida». «Ayer mañana fue cumplida la sentencia recaída en las personas de D. Alejandro Jaume, D. Antonio María Qués, D. Antonio Mateu y D. Emilio Darder. A excepción del primero, los demás han solicitado y recibido los auxilios de la religión.»

Noticias

La festividad de Nuestra Señora del Perpétuo Socorro

Durante la segunda quincena del pasado mes de junio el Colegio Oficial de Médicos de Baleares celebró diversos actos en honor a su Patrona. Tuvieron lugar muy variadas actividades; un curso teórico-práctico de iniciación a la técnica de los bonsais; un torneo de golf; un concurso de fotografías. Se clausuró el II Curso de Formación Continuada y se hizo entrega de las insignias de plata a los médicos con colegiación en las Baleares superior a los 40 años.

El jueves 25 de junio hubo una Santa Misa, por los colegiados difuntos, en la cripta de la iglesia de San Sebastián de Palma. A continuación, y ya en el Salón de Actos de la sede del Colegio, tras la recepción a los médicos recién graduados, se inauguró la exposición de bonsais y se impusieron las insignias de oro a los colegiados de las Baleares con más de 50 años de colegiación.

Pronunció una conferencia el doctor don Bartolomé Beltrán, Director Médico de Antena 3, Radio y Televisión, sobre el tema,

«Los médicos en el mundo de la comunicación».

Finalizaron los festejos con una cena de hermandad en el restaurante Bahía Mediterráneo.

Distinciones a dos académicos numerarios

En el curso de los actos celebrados en el Colegio de Médicos de Baleares en honor a su Patrona, recibió un muy merecido homenaje, por sus muchos años de labor colegial, nuestro admirado Presidente de Honor el Excmo. Sr. Dr. Dn. Juan Manera Rovira.

Entre los colegiados con más de 50 años de colegiación en Baleares, que recibieron las correspondientes insignias de oro, figuraba otro brillante miembro de nuestra Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca; el doctor don Santiago Forteza Forteza que desempeña, con notable acierto y desde hace ya muchos años, el cargo de Secretario General Perpétuo de la Cooperación.

NERGADAN (lovastatina) es la forma inactiva de la lactona del correspondiente hidroxiácido abierto, potente inhibidor de la síntesis de colesterol endógeno, y por tanto, fármaco hipocolesterolemizante. Tras su absorción gastrointestinal se hidroliza y convierte en la forma activa, que es un inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa, que cataliza la biosíntesis de colesterol. Nergadan reduce el colesterol total plasmático, las lipoproteínas LDL y VLDL-colesterol y los triglicéridos, al mismo tiempo que aumenta el HDL-colesterol. **INDICACIONES:** Reducción de los niveles elevados de colesterol total y LDL-colesterol en la hipercolesterolemia primaria y cuando la dieta y otras medidas han sido insuficientes. **POSOLOGÍA:** El paciente debe seguir una dieta hipocolesterolemizante estándar antes de recibir NERGADAN y debe continuar con esta durante el tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 20 mg al día, como dosis única, en la cena. Si se precisan, los ajustes se harán a intervalos de no menos de 4 semanas, hasta un máximo de 80 mg diarios, administrados en 1-2 tomas al día, con el desayuno y la cena. La dosis debe ser reducida si los niveles de colesterol total descienden por debajo de 140 mg/100 ml (3,6 mmol/L). En pacientes tratados con inmunosupresores, la dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. **Terapia Concomitante:** NERGADAN es eficaz solo o en combinación con secuestradores de ácidos biliares. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquier componente del preparado, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas, embarazo y lactancia. **PRECAUCIONES:** **Efectos hepáticos:** Al igual que con otros hipolipemiantes, se han descrito elevaciones moderadas (menos de tres veces el límite superior de la normalidad) de las transaminasas durante el tratamiento con lovastatina. Estos cambios aparecieron tras el inicio de la terapia, fueron usualmente transitorios, no se acompañaron de síntomas ni se requirió la interrupción del tratamiento. Se recomienda determinar niveles de transaminasas antes del tratamiento, y 4-6 meses después, sobre todo en pacientes con pruebas hepáticas anormales y/o que ingieran cantidades sustanciales de alcohol. Esta determinación debe repetirse puntualmente; si estas elevaciones son persistentes o progresivas debe discontinuarse el fármaco. **Efectos Musculares:** Se han observado con frecuencia elevaciones leves y transitorias de creatinfosfoquinasa (CPK) en pacientes tratados con lovastatina, pero habitualmente no han tenido significado clínico. La aparición de mialgias también se ha asociado al tratamiento con lovastatina. En raras ocasiones se ha producido miopatía. Se han informado casos de rabdomiolisis grave que precipitaron una insuficiencia renal aguda. El tratamiento debe interrumpirse si aparece elevación marcada de los niveles de CPK o si se sospecha o diagnostica miopatía. La mayoría de pacientes que desarrollaron miopatía, incluyendo rabdomiolisis, estaban recibiendo terapia inmunosupresora que incluía ciclosporina, gemfibrozil o dosis hipolipemiantes de ácido nicotínico. Se ha descrito rabdomiolisis, con o sin insuficiencia renal, en pacientes graves tratados con eritromicina concomitante con lovastatina. En pacientes tratados con lovastatina y que no recibieron estas terapias, la incidencia de miopatía fue aproximadamente del 0,1%. **Empleo en el Embarazo:** NERGADAN está contraindicado durante el embarazo. Sólo se administrará a mujeres en edad fértil cuando sea muy improbable vayan a quedar embarazadas. **Lactancia:** No se sabe si NERGADAN se excreta por la leche materna. **Uso en pediatría:** No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. **Advertencia:** Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. **INCOMPATIBILIDADES:** No se conocen. **INTERACCIONES:** Fármacos inmunosupresores, gemfibrozil, ácido nicotínico, eritromicina. **Derivados cumarínicos:** Cuando se administran de forma conjunta lovastatina y anticoagulantes cumarínicos, el tiempo de protrombina puede aumentar en algunos pacientes. **Digoxina:** En pacientes con hipercolesterolemia, la administración concomitante de lovastatina y digoxina no tuvo efectos sobre la concentración plasmática de digoxina. **Otros Tratamientos Concomitantes:** En estudios clínicos, lovastatina se administró conjuntamente con betabloqueantes, antagonistas del calcio, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** NERGADAN es generalmente bien tolerado, la mayoría de efectos secundarios han sido leves y transitorios. En estudios clínicos controlados, los efectos secundarios que ocurrieron con una frecuencia mayor al 1% fueron: flatulencia, diarrea, estreñimiento, náusea, dispepsia, mareo, visión borrosa, cefalea, calambres musculares, mialgia, rash cutáneo y dolor abdominal. Otros efectos secundarios que ocurrieron en el 0,5% a 1% de los pacientes fueron: fatiga, prurito, sequedad de boca, insomnio, trastornos del sueño y disgeusia. Desde la comercialización del fármaco se han descrito los siguientes efectos secundarios adicionales: hepatitis, ictericia colostática, vómitos, anorexia, parestesia y trastornos psíquicos incluyendo ansiedad. En raras ocasiones se ha informado de un aparente síndrome de hipersensibilidad que incluye uno o más de los siguientes síntomas: anafilaxia, angioedema, síndrome lupus-like, polimialgia reumática, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), artritis, artralgia, urticaria, astenia, fotosensibilidad, fiebre y malestar. **Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio:** En raras ocasiones se han comunicado incrementos marcados y persistentes de las transaminasas. También se han comunicado otras anomalías en los tests de función hepática, incluyendo elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina. Se han comunicado aumentos en la creatinfosfoquinasa sérica (atribuibles a la fracción muscular de la CPK). Estas elevaciones han sido habitualmente ligeras y transitorias. Rara vez se han comunicado elevaciones marcadas. **INTOXICACION Y SU TRATAMIENTO:** Se han comunicado pocos casos de sobredosificación accidental. Ningún paciente presentó síntoma específico ni secuela. Se deben tomar medidas generales y monitorizar la función hepática. **PRESENTACION Y COMPOSICION:** Envases de 28 comprimidos de 20 mg de lovastatina: 4.571 pts. (PVP IVA).



Nemadon **ivergadan**

Lovastatina:
inhibidor específico
de la HMG-CoA reductasa

Una
nueva era
en la
terapia del
colesterol
elevado



J. URIACH & CIA, S.A.
Degà Bahi 59
08026 Barcelona