

Medicina Balear

Publicació de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears
<http://www.ramib.org> <http://www.medicinabalear.org>

SUMARI

EDITORIAL

Una nueva era en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP).....5-6
 José Luis Olea Vallejo

ORIGINALS

La retinopatía del prematuro en la Islas Baleares.....7-12
 M.V. Gómez Resa, J. Aragón Roca, J. M^a Mateos Poch, P. Mulet Perera

Primeras experiencias españolas con el uso de los ANTIVEGF intravítreos en la retinopatía del prematuro. Estudio multicéntrico.....13-19
 J.L Olea Vallejo, A. Campo Gestó, I. González Viejo, A. Serra Castanera, N. Martín Begué, J. Peralta Calvo

Estudio prospectivo sobre la eficacia de una PCR múltiple en el diagnóstico de las infecciones causadas por los herpesvirus20-26
 J. Reina Prieto

Factores predictores de días de hospitalización en pacientes con ictus.....27-35
 A. Leiva Rús, M. Esteva Cantó, B. Comas Díaz, G. Frontera Juan, M. A. Mir Pons, C. Vidal Thomàs

ARTICLES ESPECIALS

Nanotoxicología ambiental: retos actuales36-46
 M. T. Frejo, M^aJ. Díaz, M. Lobo, J. García, M. Capó

El valor de la producció i la productivitat del sistema hospitalari a les Illes Balears: una aproximació47-55
 J. Mateu Sbert, J. M. Vicens Gómez, L. Carretero Alcántara, J. Llobera Cánaves

IMATGE DIAGNÒSTICA

Niña con dermatitis en zona antero-superior de ambos muslos56-57
 J. Gutiérrez de la Peña

LLIBRES

Lumbalgias. Prevención, valoración del daño laboral y rehabilitación. de M^a Teófila Vicente Herrero (coord.).....58
 R. Castell Salvá

Harrison. Manual de medicina de Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (Eds.).....59
 J. March Noguera

PROGRAMA DE PREMIS PER AL CURS 201160-61

NORMAS DE PUBLICACIÓN.....62-63

ULTIMA HORA

**Ultima
Hora**

Nº 1 en difusión y ventas según control 

Exclusiva de publicidad: GERENCIA BALEAR DE MEDIOS.

Tel. 971 71 09 75 / e-mail: gbm@gbm.es

www.ultimahora.es

GRUPO  BERRIA



d'aquí

Medicina Balear

www.medicinabalear.org

Publicació trimestral de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director Macià Tomàs Salvà

Consell editorial

Redactor en cap José L. Olea Vallejo
Coordinadors de secció Joan March Noguera (revistes i llibres)
A. Arturo López González (avaluació d'originals)
Vocals Ferran Tolosa Cabani, Marta Couce Matovelle
Joan Buades Reinés, Miquel A. Limón Pons,
M^a Teófila Vicente-Herrero, Virgili Páez Cervi

Consell científic

M^a José Anadón Baselga (Universidad Complutense de Madrid), Miquel Capó Martí (Universidad Complutense de Madrid), Antonio Coca Payeras (Universitat de Barcelona), Leopoldo Forner Navarro (Universitat de València), Alexandre García-Mas (Universitat de les Illes Balears), Antoni Gelabert Mas (Universitat Autònoma de Barcelona), Federico Hawkins Carranza (Universidad Complutense de Madrid), Gabriel Martí Amengual (Universitat de Barcelona), Rosa Pulgar Encinas (Universidad de Granada), Ciril Rozman (Universitat de Barcelona)

Amb el patrocini de



i la col·laboració de



Revista inscrita en el Índice Médico Español, Dialnet i Latindex (catálogo)

Edita

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears
Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30
Email: info@ramib.org - Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Junta directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President Bartolomé Anguera Sansó
Vicepresident Josep Miró Nicolau
Secretari General Pere Riutord Sbert
Vicesecretari Josep F. Forteza Albertí
Tresorer Juana M^a Sureda Trujillo
Bibliotecari Macià Tomàs Salvà

Imprimeix

Estudi Trama - Tel. 971 51 05 98 - www.estuditrama.com - david@estuditrama.com

Acadèmics d'honor

2003 - Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries

2007 - Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M.I. Sr. Miguel Manera Rovira
M.I. Sr. Miguel Munar Qués
M.I. Sra. Juana M^a Román Piñana
M.I. Sr. José Tomás Monserrat
M.I. Sr. Guillermo Mateu Mateu
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat
M.I. Sr. José Miró Nicolau
M.I. Sr. Feliciano Fuster Jaume
Excm. Sr. Bartolomé Anguera Sansó
M.I. Sr. Bartolomé Nadal Moncadas
M.I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M.I. Sr. Francesc Bujosa Homar
M.I. Sr. Ferran Tolosa Cabani
M.I. Sr. Macià Tomàs Salvà
M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Juana M^a Sureda Trujillo
M.I. Sr. Juan Buades Reinés
M.I. Sr. José L. Olea Vallejo
M.I. Sr. Pere Riutord Sbert
M.I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M.I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M.I. Sr. Antonio Cañellas Trobat
M.I. Sra. Marta Couce Matovelle
M.I. Sr. Josep F. Forteza Albertí

Protectors de la Reial Acadèmia

Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears

Banca March

Grupo Serra

Col·legi de Metges de les Illes Balears

ASISA

OXIDOC

Benefactors de la Reial Acadèmia

D. Manuel Cifré Ramos

Consell de Mallorca

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Clinica Rotger

Fundación MAPFRE

Médicos Rosselló

TIRME

USP. Clínica Palmaplanas

JOURNAL SUMMARY

EDITORIAL

- A new era in treatment of retinopathy of prematurity (ROP)*5-6
José Luis Olea Vallejo

ORIGINAL ARTICLES

- Retinopathy of prematurity in the Balearic Island* 7-12
M.V. Gómez Resa, J. Aragón Roca, J. M^a Mateos Poch, P. Mulet Perera
- First spanish experiences in the use of intravitreal ANTIVEGF in retinopathy of prematurity. A multicenter trial*13-19
J.L Olea Vallejo, A. Campo Gesto, I. González Viejo, A. Serra Castanera, N. Martín Begué, J. Peralta Calvo
- Prospective study about the efficacy of a PCR multiplex in the diagnosis of infections caused by herpesvirus*20-26
Jordi Reina
- Predictive factors for length of hospital stay for stroke patients*.....27-35
A. Leiva Rús, M. Esteve Cantó, B. Comas Díaz, G. Frontera Juan, M. A. Mir Pons, C. Vidal Thomàs

SPECIAL ARTICLES

- Enviromental nanotoxicology: actual challenges*.....36-46
M. T. Frejo, M^aJ. Díaz, M. Lobo, J. García, M. Capó
- Hospital production value and hospital productivity in the Balearic Islands: an approach*.....47-55
J. Mateu Sbert, J. M, Vicens Gómez, L. Carretero Alcántara, J. Llobera Cánaves

DIAGNOSTIC IMAGE

- Baby with dermatitis on anterior superior zone of both thighs*.....56-57
J. Gutiérrez de la Peña

BOOKS

- Lumbalgias. Prevención, valoración del daño laboral y rehabilitación.* by M^a Teófila Vicente Herrero (coord.)58
R. Castell Salvá
- Harrison. Manual de medicina* by Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (Eds.).....59
J. March Noguera

-
- 2011 AWARDS PROGRAM.....60-61

-
- INFORMATION FOR AUTHORS.....62-63

AHORA TU VIDA SOCIAL IMPORTA MÁS QUE NUNCA

Por ser mutualista y traer con nosotros a tu familia, tus compañeros de trabajo...
A.M.A. te descuenta un 10%* en el importe de la renovación de tu póliza.

te descontamos
un **10%**
en el importe de tu póliza



Para más información llama al:
902 30 30 10
o acude a tu oficina más cercana.

- Descuentos por traer nuevos mutualistas que contraten pólizas en los ramos de: Multirriesgo Hogar (ramo 12), Establecimientos Sanitarios (ramo 23), Multirriesgo Farmacia (ramo 24), Automóvil (ramo 30), Responsabilidad Civil Prof. (ramo 52), Resp. Civil Prof. Odontólogos (ramo 55), Resp. Civil Sociedades (ramo 56).
- Descuento de un 10% en póliza de cartera si el nuevo mutualista contrata una póliza del mismo ramo.
- Si existen varias pólizas de un mismo ramo susceptibles de descuento, éste se aplicará sobre la que indique el mutualista. Si no indica nada, sobre la más próxima al vencimiento.
- Si se contrata una póliza de un ramo que el mutualista no tiene, el descuento se efectuará sobre la póliza del ramo que tenga contratada con preferencia de la póliza de los ramos de la escala antes señalada.
- Tratamientos de descuento comercial y solo para el primer año.
- El descuento que se contempla es único (ya se traiga uno o varios mutualistas).
- Oferta válida del 14 de marzo al 31 de diciembre de 2011.



www.amaseguros.com

Una nueva era en el tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP)

José Luis Olea Vallejo

Unidad de Vitreo-Retina
Hospital Son Espases. Palma de Mallorca
Académico numerario

Pocos artículos publicados son capaces de modificar nuestras pautas de manejo arraigadas durante años. Sin embargo, el trabajo aparecido en el número de febrero de este mismo año de la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* y titulado "*Efficacy of Intravitreal Bavacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity*" ha cambiado para siempre y de forma sustancial el manejo de alguno de estos casos, especialmente los más graves.

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de ceguera en la infancia, en los países civilizados. La mejora en el manejo de los grandes prematuros en las unidades pediátricas de cuidados intensivos ha hecho que sobrevivan niños más inmaduros y ha producido un aumento de la incidencia de muchas enfermedades asociadas a esta inmadurez, entre las que se encuentra la ROP.

La ROP es una vasculopatía retiniana obliterante periférica capaz de producir neovasos retinianos; producida básicamente por la acción del oxígeno sobre las yemas vasculares en desarrollo, ya que la vasculatura de la retina no alcanza la periferia hasta las 40-45 semanas postmenstruales. En los estadios más avanzados puede producir una ectopia macular o un desprendimiento de retina bilateral producido por la contracción del tejido fibrovascular anómalo.

En 1988 la destrucción de la retina periférica no vascularizada, con criocoagulación (CRYO-ROP Study), produjo un descenso de las complicaciones más graves, pero sobre todo nos permitió conocer las indicaciones para el tratamiento y estandarizó los estadios de la enfermedad y las zonas del ojo, que todavía hoy utilizamos y que son tan importantes para identificar los casos de mal pronóstico sin tratamiento.

Esta técnica efectiva pero traumática, fue mejorada en los años 1990, con la introducción del laser; su administración a través de la pupila, permitía la ablación retiniana, sacrificando sólo las capas más superficiales de la coroides. En el año 2003, otro estudio multicéntrico, denominado ETROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial*)

identificó, en estadios más precoces, a los niños que necesitaban tratamiento, mejorando los resultados.

La patogenia de la enfermedad era bien conocida: las células periféricas retinianas, sin la vascularización necesaria, producían una serie de factores que inducían la neovascularización retiniana; el más importante es el "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF); es una vía inespecífica y responsable de otra patología retiniana. En el año 2004 se comercializa el bevacizumab (Avastin®), un anticuerpo monoclonal antiVEGF, y se ha utilizado, vía intravítrea, "off label" en otra patología ocular, donde el VEGF es el principal responsable (degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, ...) con excelentes resultados.

Las primeras publicaciones de su uso en ROP aparecieron en el año 2008, en casos con opacidad de medios y/o muy mal pronóstico; sin embargo se necesitaba un estudio prospectivo o randomizado que permitiera comparar la eficacia del bevacizumab frente a la fotocoagulación; este fue el denominado BEAT-ROP Cooperative Group (*Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity*). Recluta entre marzo de 2008 y agosto del 2010, 300 niños, que cumplen los criterios de tratamiento (estado 3+ en zona I o zona II posterior) y randomiza el niño, los dos ojos, a un tratamiento o a otro; la variable principal es la recurrencia de la ROP antes de las 54 semanas postmenstrual. El resultado es claro, sólo el 4 % de los niños del grupo tratado con bevacizumab frente al 22 % del grupo tratado con laser, recidivaron, y la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0,002$).

Pero el grupo del bevacizumab, demostró tener otras ventajas: ningún niño precisó intubación, por el tratamiento; en el grupo del bevacizumab (la inyección intravítrea, no precisa analgesia o sedación profunda y es una maniobra muy corta) mientras que alrededor del 70 % de los del grupo del laser si precisó de intubación. ($p < 0,001$).

La incidencia de pliegue o ectopia macular fue del 30 % con el laser frente al 0 % con el bevacizumab.

Si bien la incidencia de la complicación más grave, que fue el desprendimiento de retina, fue similar en ambos grupos (alrededor del 3 %).

Pero no todo son ventajas. La serie es pequeña, no tiene suficiente número de casos para evaluar todos los aspectos de seguridad; aunque no tuvieron ninguna endoftalmitis, ésta es una complicación devastadora que va ligada a la técnica de las inyecciones intravítreas. Los estudios en modelo animal, indican que el bevacizumab puede alcanzar niveles sistémicos, y el VEGF está implicado en el desarrollo vascular de muchos órganos en formación, y en teoría podría tener algún efecto adverso, aunque hasta ahora no ha sido publicado ninguno. Localmente, su uso tardío con la proliferación avanzada podría provocar o agravar el desprendimiento de retina.

El propio grupo subdivide la muestra en función de la localización de las lesiones en dos subgrupos, aquellas lesiones en zona 1 (muy posteriores y de peor pronóstico) y aquellos con lesiones en zona 2 posterior. La recurrencia, por ojos, fue respectivamente del 3,2 % frente al 34,8 % a favor del bevacizumab en lesiones en zona 1 y del 5,1 % frente al 11,2 % en la zona 2; las diferencias entre el laser y el bevacizumab no fueron significativas, en las lesiones en zona 2, a pesar de reducir a la mitad el número de ojos con recurrencia.

Aunque ya era conocida la peor respuesta al laser de las lesiones en zona 1 que en zona 2, el bevacizumab, fue igual de eficaz con las lesiones en ambas zonas. Por último, el estudio fotográfico demuestra que en los ojos tratados con bevacizumab se produce la vascularización completa de la periferia retiniana, mientras que el laser produce una falta de desarrollo de estos vasos, lo que hace al primero mucho más fisiológico.

Por tanto, aquellos pacientes que precisen tratamiento con lesiones en zona 1, es mandatorio el uso del bevacizumab intravítreo, y en los casos con lesiones en zona 2, se obtienen menor tasa de pliegues maculares, menor número de intubaciones por la técnica anestésica necesaria y se desarrollan de forma fisiológica la vasculatura retiniana periférica, y aunque la necesidad de retratamiento se reduce a la mitad, quizá el pequeño número de casos hizo que las diferencias no fueran significativas.

Como técnica, globalmente, sí existen diferencias en cuanto a eficacia, siendo superior la inyección intravítreo de bevacizumab sobre la fotocoagulación.

Aunque se necesitan más estudios, y sería conveniente la realización de pruebas que permitan su aprobación comercial, la aparición de este artículo debe modificar nuestro comportamiento en la ROP. El bevacizumab intravítreo se ha mostrado como una herramienta revolucionaria en la lucha contra la ceguera en estos niños, aportando por primera vez desde 1988, algo superior a la ablación retiniana.

Bibliografía

1. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ (for BEAT-ROP Cooperative Group). Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011; 364:603-615.
2. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, Salazar-Teran N, Chan RV. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:Suppl:S19-S25.
3. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1061-1063.
4. Kusaka S, Shima C, Wada K et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1450-1455.
5. Dorta P, Kychental A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). *Retina* 2010; 30:Suppl:S24-S31.
6. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:1684-1696.
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-479.
8. An international committee for the classification of retinopathy of prematurity. the international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123:991-999.
9. Axer-Siegel R, Snir M, Cotlear D, et al. Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1383-1386.



La retinopatía del prematuro en las Islas Baleares

M.V. Gómez Resa, J. Aragón Roca, J.M^a Mateos Poch, P. Mulet Perera

Sección Vítreo-retina
Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Son Espases

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia de un protocolo de cribado en el diagnóstico precoz de la retinopatía del prematuro (ROP) en las Islas Baleares, en un periodo de 18 años, entre 1992 y 2009.

Método: Estudio prospectivo, protocolizado y consecutivo, que incluyó a 897 prematuros con un peso al nacimiento ≤ 1500 gr. o edad gestacional ≤ 32 semanas. El primer examen se efectuó a las 4 semanas y fueron seguidos hasta el desarrollo completo de la vascularización periférica retiniana o la estabilización anatómica de la retinopatía. La edad media gestacional fue de 29,1 (DE 2,2) semanas y el peso medio al nacer fue de 1.141, 8 (DE 264,2).

Resultados: Se produjo retinopatía en el 35 % de los casos (214). Se desarrolló un estadio 3 ó superior en un 20,2 % (181) y un estadio 3 umbral, que requirió tratamiento en el 15,4 % (143) siguiendo los criterios establecidos por el CRYO-ROP Study hasta 2003, y por el ET-ROP Study desde entonces.

El 75 % de los niños con peso al nacimiento menor de 750 gr. alcanzó un estadio 3, en comparación con sólo un 4 % de los prematuros con peso entre 1250 y 1500 gr. El 90 % de los niños con edad gestacional menor de 26 semanas desarrollo un estadio 3 mientras que el grupo entre 30-34 semanas sólo lo hizo en un 3,7 %.

Conclusiones: La incidencia de ROP en nuestra serie fue similar a la de otros estudios. Este trabajo confirma el papel que juega la prematuridad y el bajo peso en el desarrollo de la retinopatía del prematuro.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro, factores de riesgo, bajo peso nacimiento, baja edad gestacional, nacimiento pretérmino.

Abstract

Objective: To analyze the efficacy of a screening program for early diagnosis of retinopathy of prematurity (ROP) in Balearic Islands in the 18-year period from 1992 to 2009.

Methods: Prospective, protocolized and consecutive study. The study included 897 premature infants with birth weight ≤ 1500 g or gestational age (GA) ≤ 32 weeks. All infants screened for ROP were examined after the fourth week of life and followed up until development of peripheral retinal vasculature or anatomic stabilization of the retinopathy. Mean gestational age was 29.1 (SD 2.2) weeks and mean birth weight was 1,141.8 (DS 264.2)g.

Results: Some degree of ROP occurred in 35 % (314) of all screened infants. Stage 3 or higher developed in 20.2 % (181) and threshold stage 3 or higher, requiring treatment, as per the criteria of the U.S.-based Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity, (CRYO-ROP) (earlier 2003) or Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Randomized Trial (ET-ROP) occurred in 15,4 % (143).

Seventy five percent of babies with birth weight less than 750 g developed stage 3 but only a 4 % of babies with birth weight from 1250 to 1500 g. Ninety percent of babies with GA less than 26 weeks developed stage 3 ROP but only 3.7 % with GA 30 - 34 ws.

Conclusions: The incidence found in the present study is similar to that of other studies.

This study confirms the role of prematurity and low birth weight in the pathogenesis of ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, risk factor, low birth weight, low gestational age, preterm delivery.

Correspondencia

Dra. María Victoria Gómez Resa - C/Venezuela 2, Bajos C. - 07014 Palma de Mallorca - e-mail: mariago-mezresa@hotmail.com

Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es la principal causa de afectación visual en niños pretérmino: cuanto menor peso al nacimiento o edad gestacional, más alta es la incidencia de la enfermedad¹. Se estima que el 65 % de los niños menores de 1.250 g y el 80 % de los menores de 1.000 g presentan algún grado de ROP².

El 4-6 % de los niños que pesan menos de 1.251 g. al nacimiento y el 19 % de los que pesan menos de 1.000 gr, desarrollan ROP umbral que va necesitar tratamiento^{3,4}. En la clasificación de la ROP de 1984⁵ y en el ensayo multicéntrico de la crioterapia para la ROP (CRYO-ROP)⁶ se demostró la eficacia de la crioterapia reduciéndose los resultados desfavorables. Tras 10 años de seguimiento el estudio confirmó: la disminución de los resultados estructurales desfavorables (48% versus 27%) y de los resultados visuales desfavorables (62% versus 44%)⁷. A partir de este ensayo, se sentaron las bases del screening de la ROP y como consecuencia ha mejorado el pronóstico visual de esta enfermedad. Estas han sido recogidas por la comisión de estándares de la sociedad española de neonatología⁸.

A pesar de todo, el 44,4 % de los niños tratados quedaban con una visión inferior a 20/200 y solamente el 45,4 % alcanzan a los 10 años, una visión igual o superior a 20/40⁷; intentando mejorar estos datos, en el año 2003 se publican los resultados del Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group (ET-ROP), que redefine los criterios de tratamiento. Administrando el laser más precozmente, así mejoran los resultados funcionales visuales, disminuyendo del 19,5 al 14,5 %, y los anatómicos, pasando los casos desfavorables, del 15,6 al 9,1 %⁹.

El Hospital Universitario Son Dureta (ahora Son Espases) es el único centro de la Comunidad Autónoma que disponía de UCI Neonatal para gran-

des prematuros, por lo que se ha producido una concentración de casos tanto propios como derivados de otros centros públicos y privados. La incidencia global de la ROP era del 33,1 % en revisiones previas¹⁰, con unos factores de riesgo similares a los de otras series nacionales e internacionales¹¹.

Con este trabajo pretendemos revisar las características de la retinopatía del prematuro en las Islas Baleares desde el inicio del programa, así como la influencia de los principales factores de riesgo: (edad gestacional y peso al nacimiento), sobre el desarrollo y gravedad de la retinopatía.

Material y métodos

Es un estudio prospectivo, protocolizado y consecutivo, de todos los recién nacidos que fueron sometidos a cribado de retinopatía del prematuro en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y cuidados medios del Hospital Universitario Son Dureta (centro de referencia de las Islas Baleares), nacidos entre noviembre de 1991 y diciembre de 2009, y que sobrevivieron más de 30 días. En total se han incluido 897 casos.

Los criterios de inclusión en el programa eran: edad gestacional ≤ 32 semanas, peso al nacimiento ≤ 1500 gramos, o niños con parámetros superiores a estas cifras con factores de riesgo respiratorios o sistémicos asociados, como intubación prolongada. Este protocolo de cribado está basado en las recomendaciones de las Academias Americanas de Pediatría y Oftalmología¹².

Se realizaron exámenes de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica con colirio ciclopléjico al 0,5% y colirio de fenilefrina al 2,5% (1 gota cada 30 min, 3 veces) por oftalmoscopia binocular indirecta con blefaróstato e indentación escleral bajo anestesia tópica. El examen fundoscópico fue realizado en la unidad neonatal por la sección de vítreo-retina del

servicio de oftalmología. En la hoja de recogida de datos figuraban la edad gestacional y el peso al nacimiento. En el caso de aparecer retinopatía, se anotaba su estadio y localización según la Clasificación Internacional¹³, y la aparición de enfermedad plus, de cada ojo y en cada revisión. La indicación del tratamiento se hizo siguiendo los criterios del CRYO-ROP hasta el año 2003 y los del ETROP desde entonces (Tabla 1)^{8,9}. La técnica empleada fue crioterapia bajo anestesia general hasta 1995, y desde entonces fotocoagulación con laser de diodo bajo sedación en la propia unidad de cuidados intensivos neonatales. En algunos casos recientes se empleó tratamiento combinado de laser e inyección intravítrea de pegaptanib o bevacizumab. En los niños que progresaron a estadios IV y V se efectuó cerclaje y/o vitrectomía bajo anestesia general.

El primer examen oftalmológico se realizó entre la cuarta y la sexta semana después del nacimiento, nunca antes de la 31 semana de edad postmenstrual con el paciente monitorizado y sin retirarlo de la incubadora. Se realizaron revisiones cada 2 semanas mientras estaba ingresado y luego cada 15-30 días en consultas externas hasta la vascularización retiniana completa, la regresión de la retinopatía o la estabilización de las secuelas.

Para el estudio se consideró ROP grave a aquella con estadio III o superior. Analizamos la incidencia global y anual, así como la influencia del peso al nacimiento y de la edad gestacional en el desarrollo y gravedad de la retinopatía del prematuro.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS para Windows versión 17.0.0 (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, USA). Para el estudio descriptivo se calcularán la media, la desviación estándar (DE) y el rango de todas las variables cuantitativas. El análisis univariante se realizó mediante una prueba de t de Student y para las variables cualitativas un test de Fisher y un test de contraste ANOVA, considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se estudiaron un total de 897 recién nacidos prematuros, con peso medio al nacimiento de 1141,8 g (DE 264,2 g, rango 420-1800 g) y edad gestacional media de 29,1 semanas (DE 2,2, rango 23-34).

- Cualquier estadio de ROP con enfermedad plus en zona I.
- Estadio III sin enfermedad plus en zona I.
- Estadio II o III con enfermedad plus en zona II.

ETROP, Early Treatment for Retinopathy of Prematurity.
ROP, Retinopatía del prematuro.

Tabla 1. Indicaciones de tratamiento. ETROP Cooperative Group.

	Nº casos (%)
No ROP	583 (65%)
ROP estadio I-II	133 (14.8%)
ROP estadio III-V	181 (20.2%)

Tabla 2. Número de niños con retinopatía del prematuro.

	Recién nacido sin ROP grave	Recién nacido con ROP grave
Peso al nacimiento (gramos)	1203.5	897.9*
Edad de gestación (semanas)	29.6	26.9*

Tabla 3. Características de las poblaciones con/sin ROP grave.

Fueron 471 varones (52.5%) y 426 hembras (47.5%). El porcentaje de niños que entraron en el programa de cribado de ROP según el peso se muestra en la figura 1. El porcentaje de niños con rango de 300 a 749 gramos pasó del 3,8 % en el intervalo entre 1992 y 1997, al 7,7 % en el intervalo de 2004 a 2009. Había diferencias significativas entre grupos ($p=0.000$) con los datos absolutos.

El 35% de los casos (314 niños) presentó algún grado de retinopatía del prematuro (Tabla 2). Un 20.2% de la muestra desarrolló retinopatía grave (181 niños), de los cuales 143 casos (79%) precisaron tratamiento por alcanzar un estadio umbral. En el resto, la retinopatía regresó espontáneamente. Sólo un 15,4 % del total de los niños que han entrado en el programa necesitaron tratamiento.

En el análisis univariante, tanto la edad gestacional como el peso al nacimiento se asocian al desarrollo y la gravedad de la retinopatía. La tabla 3 muestra las características de las poblaciones estudiadas (prematuros con ROP grave frente a los que no la tenían) con las variables analizadas.

El riesgo de desarrollar ROP aumenta cuanto menor es la edad gestacional y cuanto menor es el peso al nacimiento. La relación de ROP con los rangos de la edad gestacional y el peso al nacimiento, se muestra

	1001-1000	1250-1500	1000-1249	750-999	500-749
No ROP	34 (38.3%)	247 (88.2%)	201 (72.3%)	54 (34.7%)	5 (8.3%)
ROP estadio I-II	3 (3.5%)	22 (7.8%)	47 (17.3%)	51 (33.3%)	10 (16.7%)
ROP estadio III-V	4 (4.5%)	11 (4%)	29 (10.5%)	92 (42%)	45 (75%)
Total	41	280	277	218	60

Tabla 4. Número de casos con diferentes estadios de ROP en relación al peso al nacimiento en gramos. (p=0.000)

	Grupo observado	Grupo tratado
Peso al nacimiento (gramos)	1194.8	862.9*
Edad de gestación (semanas)	29.6	26.7*

Tabla 6. Características de las poblaciones observadas/tratadas.

en las tablas 4 y 5. El 75 % de los que pesaron menos de 750 gr. al nacer presentaron ROP grave, frente a solo el 10 % de los que pesaron entre 1000 y 1249 gr. Las diferencias fueron significativas entre los grupos (p=0.000). En cuanto a la inmadurez, el 90.3 % de los niños que nacieron con menos de 26 semanas desarrollaron al menos un estadio III, el porcentaje descendió al 28,4 % entre las 26 y 29 semanas y fue sólo del 3,7% en los que nacieron con más de 29 semanas.

En la tabla 6, se muestran las características en edad de gestación y peso al nacimiento del grupo que presentó estadio umbral, y por ello precisó de tratamiento con crioterapia o fotocoagulación, frente a los que no hubo que tratar (p=0.000).

Discusión

La retinopatía del prematuro es la principal causa de ceguera en niños. Incluso hoy en día, el 10 % de los pretérminos, a pesar de un adecuado manejo, tienen secuelas anatómicas y funcionales graves por la ROP⁹.

El avance en las técnicas de neonatología ha permitido que un mayor número de niños con gran inmadurez salga adelante. Como se ve en nuestro trabajo, el porcentaje de niños del programa con peso al nacimiento menor de 750 gramos se ha duplicado, pasando del 3,7 % entre 1992 y 1997 al 7,7 % entre 2004 y 2009 (Figura 1) . Las diferencias eran significativas desde el punto de vista estadístico. El 75 % de ellos va a evolucionar a estadio III y la mayoría necesitó tratamiento.

La incidencia de ROP en nuestra serie fue del 35 %

	30-34	26-29	23-25
No ROP	348 (86.6%)	234 (51.3%)	1 (2.4%)
ROP estadio I-II	39 (9.7%)	91 (20.1%)	3 (7.3%)
ROP estadio III-V	15 (3.7%)	129 (28.4%)	37 (90.3%)
Total	402	454	41

Tabla 5. Número de casos con diferentes estadios de ROP en relación a la edad gestacional (semanas). (p=0.000)

se acerca a la de otros autores. En las series internacionales destaca la serie de Chiang en Nueva York¹⁴, con una incidencia del 27,3 % ; Larsson el 36,4 % (17), en el rango más alto están el CRYO-ROP con una incidencia del 65,8 % y el ET-ROP del 68 % (9,11). En estos dos últimos, los criterios de inclusión son más estrictos (peso al nacimiento ≤ 1250 gr). En nuestro país, los resultados son similares a los nuestros, situándose entre el 29,2 % y el 31% (15,16), por suerte sólo la mitad, el 15,4 % del total de nuestros pretérminos alcanzaron valores umbral y tuvieron que ser tratados.

La etiología de la ROP es todavía desconocida, y se cree que es de origen multifactorial. Los factores de riesgo conocidos son la edad de gestación, el peso al nacimiento y los parámetros de la oxigenoterapia¹¹. Sin embargo no son los únicos y en diferentes series aparecen la persistencia de conducto arterial, displasia broncopulmonar, hemorragia interventricular, transfusión, candidemia¹⁸⁻²¹.

El peso al nacimiento es una factor de riesgo constante^{6,7,16}, guardando una relación inversa. El 88,2 % de los niños con peso entre 1250 y 1500 gr no desarrollaron ningún estadio de ROP frente al 75 % de los niños con pesos por debajo de 750 que desarrollaron un estadio III.

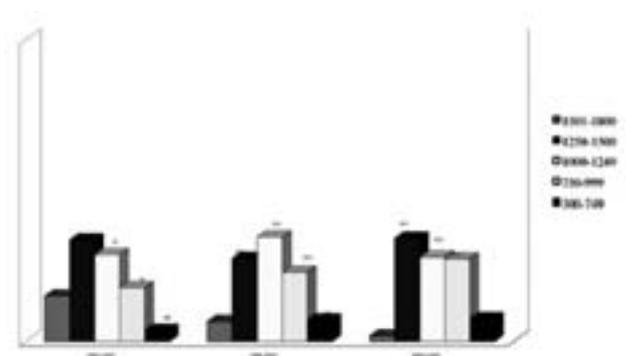


Figura 1. Gráfico de barras, eje vertical porcentaje de niños incluidos en el programa y eje horizontal, rango de pesos al nacimiento, en gramos. (p=0.000)

La inmadurez, probablemente, sea el factor más importante¹⁶. El 90 % de los pretérminos de menos de 26 semanas presentaron una ROP en estadio III, frente al 3,7 % de los nacidos entre la semana 30 y 34. En el desarrollo vascular de la retina, hasta la semana 21 los vasos proceden de células precursoras vasculares, en este momento los vasos se han formado sólo en la zona 1, mientras que a partir de la semana 22 la formación vascular se completa por la angiogénesis inducida principalmente por el Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Cuanto más precoz en el desarrollo se produzca el ambiente rico en oxígeno y la toxicidad endotelial, más próximo a la zona 1 se encuentra la patología, con mayor incidencia de formas más graves y peor respuesta al tratamiento^{22,23}.

Recientemente, sabemos que el tratamiento de elección de las lesiones en zona 1 es el bevacizumab intravítreo, que produce menor recurrencia que el laser convencional (6 % versus 42 %), la localización de las lesiones está relacionada con la edad de gestación²³.

Desde que en 1988 se demostrara el beneficio del tratamiento con crioterapia de los casos de ROP graves, algunas sociedades científicas han realizado recomendaciones para el cribado y tratamiento de la ROP, como es el caso de la American Academy of Pediatrics¹², el Royal College of Paediatrics and Child Health²⁴ y el Royal College of Ophthalmologists²⁵, y la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología⁸.

El objetivo es el diagnóstico precoz y optimizar los recursos, de tal forma que podamos detectar y tratar a tiempo los casos que evolucionarían espontáneamente a la ceguera. Nosotros seguimos utilizando los criterios de inclusión del peso al nacimiento ≤ 1500 gr, la edad gestacional ≤ 32 semanas de gestación y la primera exploración a las 4 semanas.

Los mayores de 1500 gr y con factores de riesgo respiratorios, les seguimos incluyendo, es un criterio subjetivo de los propios pediatras. Entre 1992 y 1997 representaban un 15,3 % del total de niños incluidos en el programa, frente a sólo el 1,9 % en el periodo de 2004 a 2009. Creemos que indica una mayor confianza en el programa y una mayor experiencia, basada en el análisis de los propios resultados. No obstante, un 6,5% de estos niños, llegan a presentar un estadio 3, aunque sólo uno, en este largo periodo de tiempo, precisó tratamiento.

Los avances de los cuidados neonatales han hecho que cada vez más niños prematuros y de menor peso sobrevivan, por lo que nos encontramos con retinopatías severas a pesar de un diagnóstico precoz, incluso cuando se siguen las recomendaciones de las sociedades científicas. La optimización en las indicaciones de la fotocoagulación y recientemente, el uso de bevacizumab intraocular, ha mejorado el pronóstico de estos niños, a pesar de lo cual debemos seguir investigando nuevas estrategias y tratamientos ya que aún nos encontramos lejos de una solución en todos los casos.

Bibliografía

1. Purohit DM, Ellison RC, Zieler S et al. Risk factors for retrolental fibroplasia: experience with 3025 premature infants. *Pediatrics* 1985;76:339-344.
2. Anderson CL, Stewarts J. Retinopatía de la prematuridad. En: Cloherty JP, Stark AR, editores. Manual de cuidados neonatales. 3.ª ed. Barcelona: Masson; 1999. p. 721-726.
3. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989–1997. *Pediatrics* 1999;104:26.
4. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:S13–S18.
5. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*.1984;74:127–33.
6. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1988;106:471–479.
7. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1110–1118.
8. Castro-Conde JR, Echániz-Urcelay I, Botet-Mussons F et al. (Comisión de estándares de la Sociedad Española de Neonatología). Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención y el cribado y el tratamiento. *An Pediatr(Barc)* 2009;71:514–523.
9. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684–1696.

10. Montañez FJ, Olea JL. Once años de experiencia en el manejo de la retinopatía del prematuro en las Islas Baleares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 713-718.
11. Olea JL, Corretger FJ, Salvat M et al. Factores de riesgo en la retinopatía de la prematuridad. *An Esp Pediatría* 1997; 47:172-176.
12. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Section on Ophthalmology, American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. *Pediatrics* 2006;117:572-576.
13. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:91-99.
14. Chiang MF, Arons RR, Flynn JT, Starren JB. Incidence of retinopathy of prematurity from 1996 to 2000. *Ophthalmology* 2004; 111:1317-1325.
15. Granauer N, Iriondo-Sanz A, Serra-Castanera J et al. Retinopatía del prematuro. Casuística de los años 1995-2001. *An Pediatr.* 2003;58:471-477.
16. Martín-Begué N, Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatr* 2003;58:156-161.
17. Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G, Ots L, Wallin A, Holmstrom G. Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122-1126.
18. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO₂ levels and retrolental fibroplasia: a report of the cooperative study. *Pediatrics* 1977;60:655-668.
19. Brown DR, Biglan AW, Stretavsky MM. Retinopathy of prematurity: the relationship with intraventricular hemorrhage and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1990;27:268-271.
20. Clarck C, Gibbs JA, Maniello R et al. Blood transfusion: a possible risk factor in retrolental fibroplasia. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:537-539.
21. Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD. Candida sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998;101:654-657.
22. Flynn JT, Chang-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:46-59.
23. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group. *N Eng J Med* 2011; 364:603-615.
24. Royal College of Paediatrics and Child Health. Report of Joint Working party of Royal College of ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. Retinopathy of prematurity: Guidelines for screening and treatment. *Early Hum Dev.* 1996;46:239-58
25. Royal College of Ophthalmologists. UK Retinopathy of Prematurity Guideline. Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists and British Association of Perinatal Medicine. December 2007. Disponible en: www.rcophth.ac.uk y www.rcpch.ac.uk



Primeras experiencias españolas con el uso de los ANTIVEGF intravítreos en la retinopatía del prematuro. Estudio multicéntrico

J.L. Olea Vallejo¹, A. Campo Gesto², I. González Viejo³, A. Serra Castanera⁴,
N. Martín Begué⁵, J. Peralta Calvo⁶

1- Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Illes Balears

2- Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cies. Vigo. Pontevedra

3- Hospital Materno-Infantil. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

4- Hospital San Juan de Dios. Barcelona

5- Hospital Materno-Infantil. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

6- Hospital Universitari La Paz. Madrid

Resumen

Objetivo: Evaluar el pronóstico anatómico de los niños con retinopatía del prematuro (ROP) tratados con inyecciones intraoculares de antiVEGF y laser.

Metodo: Estudio multicéntrico, intervencional y retrospectivo. En el estudio se incluyeron 15 ojos de 12 prematuros con ROP de alto riesgo de 6 hospitales diferentes. De ellos, 17 recibieron fotocoagulación e inyección intraocular de dos formas diferentes:

Grupo 1. Tratamiento combinado. Siete ojos. Ambas técnicas se aplicaron en un intervalo menor de 10 días.

Grupo 2. Tratamiento postlaser. Siete ojos. Pacientes en los que seguía progresando la retinopatía después de la fotocoagulación (la inyección se efectuó, de media, 37,4 días después).

El pronóstico se estableció por la necesidad de vitrectomía y por el resultado anatómico retiniano final. Se efectuó un estudio estadístico comparativo entre ambos grupos con test no paramétricos (U Mann-Whitney y Chi²).

Resultados: Grupo 1. Se dio laser y se puso la inyección intraocular a los 83,2 y 84,7 días de media, respectivamente. (37,8 y 38,7 semanas postmenstruales-PM-). Grupo 2. Se fotocoaguló a los 70,1 días (36,4 semanas PM) y la inyección intraocular se inyectó a los 107,5 días (41,8 semanas PM).

Sólo 4 ojos necesitaron vitrectomía, todos pertenecientes al grupo 1 (57,1 %) y por tanto ninguno del grupo 2 (p=0,07). Evolucionaron a pliegue macular o desprendimiento de retina el 14,3 % del grupo 1 y el 71,4 % del grupo 2 (p=0,1).

Conclusiones: La inyección intravítrea de antiVEGF con fotocoagulación fue más efectiva que cuando se administra en casos de ojos no respondedores a la fotocoagulación.

Palabras clave: Retinopatía del prematuro. Fotocoagulación laser. factor de crecimiento del endotelio vascular, bevacizumab, pegaptanib.

Abstract

Objective: To assess the anatomical outcome of babies with retinopathy of prematurity (ROP) treated with laser and intravitreal injection of antiVEGF.

Methods: Retrospective, interventional, multicenter trial. The study included 15 eyes of twelve preterm infants with high risk ROP (from 6 hospitals). Fourteen eyes received intravitreal injections of antiVEGF (bevacizumab or pegaptanib sodium) and laser photocoagulation in two different regimes:

Group 1 - combined treatment - (7 eyes). Laser and antiVEGF injections were performed in less than 10 days.

Group 2 - postlaser treatment - (7 eyes). Patients with progressive ROP despite peripheral laser ablation (injection antiVEGF, -mean- 37.4 days after).

The results were evaluated for the need of more surgery and the final retinal anatomical status. Outcomes for the 2 treatment groups were compared using parametric tests (U Mann-Whitney and Chi²).

Results: Group 1. Retinal photocoagulation and intraocular injection were performed at 83.2 and 84.7 days (mean values) or 37.8 and 38.7 weeks (mean values) (postmenstrual age -PMA-). Group 2. Babies underwent photocoagulation at 70.1 days (mean) [36.4 weeks PMA] and injection at 107.5 days [41.8 w. PMA]. Four eyes of group 2 needed vitrectomy (57.1 %) but none in group 1 (p=0,07). Macular fold or retinal detachment developed in 14.3 % of group 1 and 71.4 % of group 2 (p=0,1).

Conclusion: Intravitreal injection of antiVEGF with photocoagulation was more effective than intravitreal injection in eyes unresponsive to photocoagulation.

Key Words: laser photocoagulation, retinopathy of prematurity, vascular endothelial growth factor, bevacizumab, pegaptanib.

Correspondencia

Dr. José Luis Olea Vallejo. · C/ Des Barranc 32, 2 - 2. Cas Catala.Calvia. 07181 Baleares.
e-mail: jose.l.olea@gmail.com

Introducción

En Estados Unidos, en 2007 el 12,8 % de los nacidos vivos eran prematuros (<37 semanas) y un 4 % eran menores de 34 semanas¹, siendo la retinopatía del prematuro (ROP) una de las complicaciones que pueden dejarles graves secuelas, y es la segunda causa de ceguera en niños menores de 6 años².

El tratamiento actual consiste en la ablación retiniana de la retina periférica avascular con laser. El estudio multicéntrico ETROP publica en 2003 los resultados de la fotocoagulación más precoz y la tasa de casos desfavorables funcionales y anatómicos descendía del 19,5 % al 14,5 % y del 15,6 % al 9,1 % respectivamente³. Todavía un número importante de niños prematuros quedan con afectación permanente de la visión por la ROP.

Modelos animales y el análisis de las muestras de vitrectomías de niños intervenidos de ROP, demuestran que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) juega un importante papel en la formación de la neovascularización retiniana periférica, que es la clave en la patogenia de esta patología^{4,5}. El uso intravítreo de anticuerpos capaces de bloquear esta molécula se ha extendido en otras entidades que comparten patogenia, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la retinopatía diabética proliferante o el glaucoma neovascular⁶⁻⁹.

Tanto el pegaptanib sódico (inhibidor selectivo de la isoforma 165 del VEGF) como el bevacizumab (inhibidor de todas las isoformas de VEGF) se han aplicado en el tratamiento de la ROP, primero utilizándolo en casos clínicos aislados y luego en series cortas con retinopatías de mal pronóstico, con resultados aceptables¹⁰⁻¹³.

Pronto se vio la necesidad de un estudio comparado, prospectivo entre la fotocoagulación y la inyección intravítrea de un antiVEGF, el más utilizado ha sido el bevacizumab (Avastin®) y fue el elegido para este trabajo por el denominado *BEAT-ROP Cooperative Group*, en marzo del 2008 comenzó la fase de reclutamiento que acabó en Agosto del 2010 y cuyos resultados se acaban de publicar¹⁴, el 4 % de los tratados con bevacizumab recurrió la retinopatía antes de las 54 semanas frente al 22 % del grupo de laser, las diferencias eran significativas. A partir de aquí empieza una nueva era en la que tiene que definirse un manejo nuevo de esta enfermedad.

Pero desde que se publicaron los primeros casos hasta que comenzó el estudio multicéntrico, que levantó muchas expectativas, los antiVEGF se aplicaron en algunos casos puntuales; este trabajo recoge estas primeras experiencias en la mayoría de los hospitales españoles que lo utilizaron, aunque fuera de forma combinada con el laser .

Material y métodos

Estudio retrospectivo, intervencional, multicéntrico. En octubre de 2009 se contactó, por parte de dos de los autores (NMB,JLO), con los responsables oftalmológicos de las unidades nacionales y comunidades autónomas que asisten a los niños pretérmino en todo el estado. Se envió un formulario que recogía los aspectos clínicos y epidemiológicos de los niños tratados con antiVEGF intravítreo (bevacizumab o pegaptanib sódico). Sólo un hospital de referencia de una comunidad autónoma, con 3 casos no remitió sus datos por problemas legales. Por lo que prácticamente se recogieron la mayoría de los niños tratados en el estado, entre febrero de 2007 y octubre de 2009.

En total se recogieron datos de 12 niños, de 6 centros. Nueve niños recibieron tratamiento monolateral y 6 bilateral, lo que hace un total de 15 ojos. Catorce recibieron tratamiento combinado de inyección intravítrea y fotocoagulación con laser de diodo o argón, y en un ojo con estadio avanzado (IV B), recogido de un centro nacional se efectuó solo tratamiento con bevacizumab, que evolucionó a un desprendimiento de retina mixto (regmatógeno y traccional) y preciso vitrectomía; dadas las características especiales del caso no se incluyó en ninguno de los 2 grupos en los que se dividieron los ojos.

Los resultados de los 14 ojos correspondientes a los 11 niños restantes, se dividieron en 2 grupos en función de las características del régimen de tratamiento combinado:

Grupo 1. Tratamiento combinado. Se incluyeron los ojos en los que la administración del laser y la inyección intravítrea se efectuó en menos de 10 días, es un verdadero régimen combinado (similar a como se hace en los casos de vitrectomía en retinopatía diabética proliferante). El efecto del antiVEGF actúa antes de que tenga efecto la laserterapia, que precisa entre 2 y 4 semanas para descender los niveles de VEGF en vítreo.

Grupo 2. Tratamiento postlaser. Se incluyen los ojos que tras efectuar la fotocoagulación, y considerarse que no se había producido la respuesta completa se procedió a inyectar el antiVEGF. En definitiva se uso tras fracaso parcial o completo de la fotocoagulación.

La fotocoagulación se efectuó bajo sedación o anes-

tesia general rellenando toda la retina avascular de forma confluyente, con laser indirecto de argón o diodo (según los centros) y ajustando los parámetros de potencia y tiempo de exposición hasta lograr un impacto blanco o blanco-grisáceo.

La inyección intraocular se efectuó con anestesia tópica y sedación, asepsia local de párpados y fondos de saco conjuntivales, y con dosis de 625 ó 750 mg de bevacizumab (volumen 0,025 ó 0,03 ml de Avastin®) ó 0,1 mgr de pegaptanib sódico (volumen 0,03 ml de Macugen®). Se efectuaba bajo midriasis con blefaróstatos y bajo control oftalmoscópico hasta que se observaba el latido de arteria central de la retina.

Los datos se recopilaron y unificaron en una tabla excell, las variables elegidas para estudio estadístico se exportaron al programa SPSS 17.0. Se efectuó un estudio descriptivo de las variables y se efectuaron test no paramétricos, prueba U Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas y test de Fisher para cualitativas; se consideraron diferencias significativas para valores de $p \leq 0,05$.

Resultados

La serie global consistía en 12 niños, seis varones y seis hembras. La edad de gestación media fue de 25,8 s (DS 0,5) [IC95 24,6 - 27] y el peso medio de 853, 3 gr. (DS 77,3) [IC95 683,1 - 1023,5]. Nueve niños recibieron tratamiento monolateral y 6 bilateral, lo que hace un total de 15 ojos. Los datos epidemiológicos y retinianos, en el momento de la realización del primer tratamiento aparecen en la tabla 1, mientras que en la tabla 2 se muestran las características de los ojos tratados en el momento de la inyección del antiangiogénico y sus resultados finales.

Tabla 1. Datos Epidemiológicos. Indicación del primer tratamiento.

#	EG (se)	Peso (gr.)	Sexo	Treatment		Ed. Cron.	Edad Post.
				OD	OI		
1	24	570	H	E 1/2 I/+	E 1/2 I/+	77	35
2	27	910	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	100	41
3	25	998	H	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	76	36
4	26	750	H	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	59	24
5	26	696	H	E 3/2 I/-	E 3/2 I/-	117	43
6	23	950	V	E 4/0	E 2/2 I/-	159	46
7	25	790	H	E 3/2 I/+	E 2/2 I/+	59	33
8	25	620	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	59	33
9	30	1400	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	61	36
10	28	1300	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	35	33
11	25	796	V	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	92	36
12	26	560	H	E 3/2 I/+	E 3/2 I/+	62	38

EG, Edad gestacional en el nacimiento (semanas)
H, Hembra; M, Varón.
E, Estado; Z, Zona; +, "plus"; OD, Ojo derecho; OI, Ojo izquierdo.
Ed. Cron, Edad cronológica (días); Edad Post., Edad postnatal (semanas)

Tabla1. Datos epidemiológicos. Indicación del primer tratamiento

Tabla 3. Características de ambos grupos.

GRUPO 1. Tratamiento Combinado N = 7	GRUPO 2. Tratamiento Postlaser N = 7	P
Peso Nac: 820,0 (232,4) gr. Edad Gest: 26,1 (1,8) sem.	Peso Nac: 938,0 (247,8) gr. Edad Gest: 26,4 (2,5) sem.	0,40 0,59
Edad AntiVEGF: 84,7 (31,3) días 38,7 (4,4) sem post.	Edad AntiVEGF: 107,5 (24,5) días 41,8 (1,9) sem post.	0,18 0,22
Edad Laser: 83,2 (28,7) días 37,8 (3,8) sem post.	Edad Laser: 70,1 (13,4) días 36,4 (2,6) sem post.	0,74 0,68
Días entre téc.: 1,43 (0,26) días	Días entre téc.: 37,4 (19,8) días	0,002
VarianteHembra: 2 (28,6 %) / 5 (71,4 %) OO-JOI: 3 (42,9 %) / 4 (57,1 %)	VarianteHembra: 5 (71,4 %) / 2 (28,6 %) OO-JOI: 4 (57,1 %) / 3 (42,9 %)	
Cinple: NO 7 (100 %) / SI 0 (0 %)	Cinple: NO 3 (42,9 %) / SI 4 (57,1 %)	0,01*
Resultado Final Tras 1º TTD: Normal* 6 (85,7 %) / Patolo. 1 (14,3 %)	Resultado Final Tras 1º TTD: Normal* 2 (28,6 %) / Patolo. 5 (71,4 %)	0,1*

Peso Nac. Peso al nacer, (en gramos). Edad Gest. Edad gestacional al nacer (en semanas). Edad AntiVEGF. Edad en días y semanas postmenopausa en la inyección intravítreo de antiVEGF. Edad Laser. Edad en días y semanas postmenopausa en la fotocoagulación. Normal*. Consideramos en este grupo todas formas normales y leves ectopias maculares.

Tabla3

Tras la exclusión de uno de los ojos que fue tratado en estadio avanzado y solo con bevacizumab y vitrectomía, los 14 ojos restante se dividieron en los 2 grupos según el intervalo entre la fotocoagulación y la inyección del antiVEGF. Aunque 11 ojos fueron tratados con bevacizumab y 3 con pegaptanib sódico, los datos se analizan conjuntamente, y la estadística de los 2 grupos se hacen por ojos.

Los datos comparados entre el grupo 1 o de tratamiento combinado, en los que la inyección y la fotocoagulación se realizaron en menos de 10 días, y el grupo 2 o postlaser, en los que la inyección se efectuó después como complemento de una fotocoagulación con respuesta incompleta, se muestran en la tabla 3.

No existían diferencias significativas entre peso y edad de gestación. En el grupo 1 el momento de la inyección intraocular y la fotocoagulación, (similares por el sesgo de selección entre grupos) fue de 84,7 días (38,7 semanas postmenstruales) y 83,2 días (37,8 semanas postmenstruales), con un intervalo entre técnicas de 1,43 días. En el grupo 2 la fotocoagulación se realiza a los 70,1 días (36,4 semanas postmenstruales) y el antiVEGF se administra a los 107,5 días (41,8 semanas postmenstruales), con una diferencia entre tratamientos de 37,4 días. Existían diferencias significativas entre ambos grupos en el intervalo de días intertratamientos (p = 0,002).

En el análisis de los resultados se evalúa:

1. La necesidad de cirugía posterior (vitrectomía), que sólo se precisó en 4 niños pertenecientes al grupo 2 (57,1 %), mientras que ninguno del grupo 1 fue

intervenido (0 %) (p =0,07).

2. El estado final de la retina; la ectopia leve se incluyó como buen resultado, mientras que el pliegue macular y el desprendimiento de retina eran un mal resultado final. En el grupo 1 sólo 1 ojo (14,3 %) tuvo una complicación grave mientras que la tuvieron 5 del grupo 2 (71,4 %) (p = 0,1).

Discusión

Desde la aparición en 1988 de los resultados del CRYO-ROP study, la ablación retiniana con crioterapia producía un descenso del 50 % del riesgo de evolucionar a las formas graves de ROP¹⁵. La aplicación del laser en las zonas avasculares de forma confluyente, no sólo era menos traumática, sino más eficaz, especialmente en las formas posteriores, donde los éxitos anatómicos alcanzaban el 83 % frente a sólo el 25 % con crioterapia¹⁶⁻¹⁹.

En el año 2003 el ETROP cooperative group revisa las indicaciones para el tratamiento y mejoran los resultados cuando se indica el laser en cualquier estadio 2 o 3 con enfermedad plus en zona II, o lesiones en zona I plus cualquiera que sea el estadio o estadio 3 en zona 1 sin plus, que son los que actualmente se utilizan en la práctica clínica y en todos los estudios^{3,14}.

Todos los pacientes incluidos en esta serie recibieron tratamiento siguiendo la clasificación internacional de 2005 y las indicaciones del ETROP. Existe una excepción, que es el paciente número 6 que llegó al centro de referencia con estadio IVB (desprendimiento de retina traccional parcial con afectación macular) y en el que la inyección de bevacizumab administrada a los 159 días de vida (46 semanas edad postmenstruales) produjo un desprendimiento de retina mixto y acabo con un desprendimiento de retina total, Este paciente es importante porque aunque no se pudo añadir a ninguno de los 2 grupos del estudio, puede servir de ejemplo. Un 3,5 % de los pacientes con retinopatía diabética proliferante en los que se inyecta el bevacizumab, desarrollan o se agrava un desprendimiento de retina traccional²⁰, puede que este fenómeno se produzca también en los casos avanzados de ROP y el bevacizumab empeore el cuadro como ya ha ocurrido en otros casos publicados^{13,21,22}.

En nuestra serie, las características generales y locales de los niños fueron similares en ambos grupos, esto hace que los resultados comparados sean más valorables. El primer tratamiento se efectuó alrededor de la semana 37 postmenstrual en ambos grupos. La inyección del antiVEGF en el grupo 2, se administró después de 5 semanas de media, tiempo suficiente para ver el resultado del laser y por tanto se había comprobado que no se lograron los resultados deseados. Por tanto, queda bien definido el distinto manejo en ambos grupos.

Los resultados, son diferentes en ambos grupos; cuando se han usado, el laser y el antiVEGF, en régimen combinado y simultáneo se obtuvieron mejores resultados, ninguno necesitó vitrectomía y solo 1 (14,3 %) tuvo una complicación grave, un pliegue macular. Sin embargo, el grupo 2, en los que la inyección intravítrea se administró a las 41,8 semanas en lugar de a las 38,7 y después de "fracasar" el laser, cuatro ojos (57,1 %) necesitaron cirugía posterior y el 71,4 % acabaron con lesiones graves. Dado que es una muestra muy pequeña no se alcanza la significación estadística pero muestra una tendencia, situándose la "p", en ambos casos, entre 0,05 y 0,1.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y con una muestra pequeña tiene algunas limitaciones, puede que el grupo 2, este sesgado, y aunque las características epidemiológicas y retinianas sean similares al grupo 1, la no respuesta al laser, selecciona casos más agresivos y no se vería influenciado por el momento de la administración del antiVEGF. Sin embargo, puede que exista una ventana en el que el bevacizumab sea útil, y cuando en el curso de la enfermedad los valores intravítreos decaen, su uso ya no es necesario o podría ser incluso perjudicial.

El régimen combinado, al igual que en la retinopatía diabética²⁰, presenta una serie de ventajas, ya que el bevacizumab bloquea inmediatamente las moléculas en vítreo, y el laser impediría la producción de nuevo VEGF y del resto de las citoquinas implicadas; pero los estudios en los que se ha utilizado sólo bevacizumab intravítrea han demostrado que el mes de duración de su efecto, en lo que se autolimita la fase aguda de la ROP^{8,10-14,21}, puede ser suficiente para solucionar definitivamente el problema.

Otra inconveniente del estudio, es que se han utilizado pegaptanib sódico (0,1 mg - 0,03 ml Macugen®) y bevacizumab en dos dosis diferentes

(625 y 750 mg - 0,025 y 0,03 ml Avastin®), las dosis viene dadas por el volumen inyectado del preparado comercial, no se administra más de 0,03 ml para evitar una isquemia retiniana prolongada por obstrucción de la arteria central de la retina secundario a la hipertensión ocular. El pegaptanib actúa sobre la isoforma 165 que bloquea la formación de neovasos pero no la vasculogénesis fisiológica⁷, mientras que el bevacizumab actúa sobre todas las isoformas, su reducido costo, y su mayor potencia, así como la ausencia, hasta ahora de efectos secundarios, ha hecho que sea el que se utiliza en la actualidad.

A pesar de los avances en el manejo de la ROP, todavía los niños con lesiones en zona 1 y zona 2 posterior tienen peor respuesta al laser y peor pronóstico²³⁻²⁴, los resultados del *BEAT-ROP cooperative group* son esperanzadores, el subgrupo con lesiones en zona I, tiene una tasa de recurrencia del 6 % en el grupo tratado con bevacizumab frente al 42 % en el grupo de laser, mientras que los que tienen lesiones en zona II posterior, las diferencias son del 12 y 5 % respectivamente, sin alcanzar diferencias significativas entre ambos¹⁴. Estos resultados hacen que ya tengamos que utilizar el bevacizumab en estos pacientes y no la fotocoagulación, lo que nos introduce en una nueva era en el manejo de la ROP.

Todos los indicios hablan a favor de la ventaja que supone utilizar el bevacizumab, y utilizarlo cuanto antes, además presenta otras ventajas como obtener una vascularización periférica retiniana, no dañar la coroides, y un índice menor de intubaciones ya que se efectúa con una sedación suave y es menos traumático y más rápido que el laser, la tasa de intubación pasa del 70 % al 0 %¹⁴.

Por último, hay otros factores implicados en la angiogénesis, como el *insulin-like growth factor* (IGF-1) y el *transforming growth factor* (TGF α 1)²⁵, y con este tratamiento actuamos selectivamente sobre uno de ellos, sin saber como actúan los demás, aunque a la vista de los resultados, la actuación aislada sobre el VEGF puede ser suficiente para solucionar el problema.

También se sabe que la administración intravítrea unilateral de bevacizumab a dosis de 1,25 mg llega a alcanzar niveles plasmáticos, en el modelo animal (administración monolateral), de hasta 3,3 μ gr./ml²⁶, y en ese trabajo los conejos pesan más que algunos niños en el momento del tratamiento y la administra-

ción es bilateral, por eso aunque los perfiles de seguridad a corto plazo son buenos, falta conocerlos a largo plazo.

La inyección intravítrea tiene el riesgo de la endoftalmitis, estos niños están inmunodeprimidos y muchas veces colonizados por gérmenes patógenos, a pesar de no estar publicada ninguna endoftalmitis de este tipo, en ROP, es una grave complicación local que, por lógica, aparecerá cuando se generalice su uso.

A pesar de todas estas incógnitas, el bevacizumab se perfila como un arma de primera línea en la lucha contra la ceguera en estos niños.

Bibliografía

1. Salvin Jh, Lehman Ss, Jin J, Hendricks Dh. Update on retinopathy of prematurity: treatment options and outcomes. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21:329-334.
2. Haddad MA, Sei M, Sampaio MW et al. Causes of visual impairment in children: a study of 3210 casos. *J Pediatric Ophthalmol Strabismus* 2007; 44:232-240.
3. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1684-1696.
4. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004;14(Suppl A):S140-44.
5. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, et al. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2008;115:1065-70.e1
6. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
8. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-15.
9. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:155-8.
10. Treses MT, Capone A, Drenser K. Macugen in Retinopathy of Prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:E-Abstract 2330.
11. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:S19-S25.
12. Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H. et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1450-1455.
13. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG. et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina* 2008; 28:S13-S18.
14. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ for the BEAT-ROP Cooperative Group. *N Eng J Med* 2011; 364:603-615.
15. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:471-479.
16. Hurley BR, McNamara JA, Fineman MS, et al. Laser treatment for retinopathy of prematurity: evolution in treatment technique over 15 years. *Retina* 2006; 26:S16-S17.
17. Ng EY, Connolly BP, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: Part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology* 2002; 109:928-934.
18. Pearce IA, Pennie FC, Gannon LM, et al. Three year visual outcome for treated stage 3 retinopathy of prematurity: cryotherapy versus laser. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:1254-1259.
19. Capone A Jr, Diaz-Rohena R, Sternberg P Jr, et al. Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:444-450.
20. Fernando-Arevalo J, Sanchez JG, Lasave AF. et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *Journal of Ophthalmology* 2011; ID 584238.
21. Micieli JA, Surkont M, Smith AF. A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 2009;148:536-543.
22. Honda S, Hirabayasi H, Tsukahara Y et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of

bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1061-1063.

23. Kychental A, Dorta P, Katz X. Zone I retinopathy of prematurity. Clinical characteristics and treatment outcomes. *Retina* 2006; 26:S11-S15.

24. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease.

25. Lofqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor 1 measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1711-1718.

26. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of Intravitreal Bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-859.



Estudio prospectivo sobre la eficacia de una PCR múltiple en el diagnóstico de las infecciones causadas por los herpesvirus

J. Reina Prieto

Unidad de Virología. Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Resumen

Objetivos: Realizar un estudio prospectivo sobre la eficacia de una PCR múltiple en el diagnóstico de las infecciones causadas por los herpesvirus.

Metodología: A lo largo del período 2000-2009 se ha estudiado la presencia de los herpesvirus en muestras clínicas mediante una técnica comercial de amplificación molecular. La técnica es una PCR múltiple anidada que permite detectar de forma simultánea la presencia del virus herpes simple (HSV), virus varicela-zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV) y virus herpes tipo 6 (HHV-6).

Resultados: Se han analizado 3.322 muestras, de las cuales 307 (9.2%) fueron positivas (rango 5.5-17%). Las muestras más frecuentes han sido los LCR (70.7%), biopsias intestinales (11.1%), plasmas (7.7%) y muestras oculares (2.3%). Los virus detectados con mayor frecuencia han sido CMV 173 (56.3%), HSV 101 (32.8%), VZV 27 (8.7%), EBV 4 (1.2%) y HHV-6 2 (0.6%). En los LCRs el principal virus detectado fue HSV (72.3%), en las biopsias intestinales el CMV (91.4%), en los plasmas el CMV (93.3%) y en las oculares el CMV (40.9%) y el HSV (31.8%).

Conclusiones: La técnica de PCR múltiple se ha mostrado como la más efectiva en la detección de los herpesvirus en las diferentes muestras clínicas analizadas. Esta técnica molecular debe ser especialmente recomendada en aquellas muestras con bajas cargas virales, como el LCR y las muestras oculares.

Palabras clave: PCR múltiple, infecciones por herpesvirus, diagnóstico

Abstract

Objectives: To present a prospective study about the efficacy of a PCR multiplex in the diagnosis of infections caused by herpesviruses.

Methods: We studied the presence of herpesviruses in clinical samples with a commercial molecular amplification technique in the 2000-2009 period. The technique used was a nested PCR multiplex that simultaneously detects the presence of the herpes simplex virus (HSV), varicella-zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) and human herpes type-6 (HHV-6).

Results: We analyzed 3.322 clinical samples, 307 (9.2%) were considered positive (range 5.5-17%) within the period of study. The most frequent studied samples were CSF (70.7%), intestinal biopsies (11.1%), plasma (7.7%) and ocular samples (2.3%). The herpesviruses detected in positive samples were CMV 173 (56.3%), HSV 101 (32.8%), VZV 27 (8.7%), EBV 4 (1.2%) and HHV-6 2 (0.6%). In the CSFs the HSV (72.3%) was the most frequently detected virus, CMV in the intestinal biopsies (91.4%), in plasma (93.3%), and in ocular samples (40.9%). HSV was also detected in ocular samples (31.8%).

Discussion: The nested multiplex PCR studied has been the most effective technique in the detection of herpesviruses in the different clinical samples analyzed. This molecular technique must be the recommended one specially in clinical samples with a low viral load, such as CSF and ocular samples.

Keywords: PCR multiplex, herpesvirus infections, diagnosis

Correspondencia

Jordi Reina. Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases. Carretera Valldemossa 79. 07010 Palma de Mallorca. E-mail: jorge.reina@ssib.es

Introducción

Las infecciones causadas por los principales miembros de la familia Herpesviridae (Herpes simple HSV), citomegalovirus (CMV), varicela-zoster (VZV), virus de Epstein-Barr (EBV) y herpes tipo 6 (HHV-6), representan un importante porcentaje de cuadros clínicos en la población humana¹⁻³.

Todos estos virus se caracterizan por presentar una primoinfección, que generalmente se produce en los primeros años de la vida, con una clínica y sintomatología específica y unos procesos de reactivación (tras un período más o menos prolongado de latencia) cuyas manifestaciones clínicas pueden ser bastante diferentes de las observadas inicialmente^{3,4}.

Dado su carácter de infecciones latentes, la mayoría de ellas presentan procesos de reactivación a lo largo de la vida de la persona. Los factores responsables de ellos son muy amplios y van desde la exposición solar a los cambios hormonales pasando por el estrés o la senilidad. Aunque la base, probablemente de todos ellos, sea un proceso transitorio de inmunosupresión que facilita la reactivación viral. Este proceso es mucho más intenso y grave en aquellos pacientes con inmunosupresión congénita o adquirida, ya sea infecciosa (enfermos de SIDA) o farmacológica (inmunosupresores para trasplantes). Las reactivaciones son locales para los HSVs (orofaciales y genitales) y el virus VZV (lesiones de zoster) y diseminadas o generalizadas para el CMV (síndromes febriles, leucopenias)^{1,2,6}.

El diagnóstico de las infecciones herpéticas puede realizarse por detección antigénica, cultivo celular, amplificación genómica y estudio serológico. La detección antigénica se puede realizar mediante una inmunofluorescencia directa o un ensayo de inmunoenzima; ambas técnicas presentan baja sensibilidad y son muy dependientes de la calidad de la muestra clínica procesada⁷. El estudio serológico sólo es útil en la primoinfección (detección de IgM específica), ya que a partir de este momento todos los pacientes presentarán IgG de por vida. Las seroconversiones en las reactivaciones son poco frecuentes y específicas, y el carácter local de muchas de ellas determina una escasa respuesta sérica^{5,8}.

El cultivo celular ha sido básicamente la principal técnica de diagnóstico de las infecciones herpéticas. La utilización del método shell vial ha permitido acortar significativamente el tiempo de respuesta y la

especificidad del mismo. Esta técnica es la única que permite demostrar la presencia de virus replicativo en la muestra dado que es capaz de aislarse posteriormente; todas las otras técnicas detectan alguna parte de los virus pero no son prueba de actividad viral²⁻⁴.

La aparición y comercialización de las técnicas de biología molecular basadas en la amplificación genómica de una parte del genoma viral, ha determinado un incremento significativo en el diagnóstico de las infecciones por los herpesvirus. La mayor sensibilidad y especificidad de estas técnicas permite confirmar otras técnicas diagnósticas y sobre todo poder aplicarlas a muestras biológicas o clínicas en las cuales la carga viral, y por lo tanto, la capacidad de aislamiento era muy escasa^{9,10}. Así las principales indicaciones de estas técnicas son las infecciones del sistema nervioso central, las retinitis, viremias y colitis ulcerosas. En estas muestras han mostrado una alta rentabilidad diagnóstica aunque también han comportado, por su excesiva sensibilidad, dificultades de interpretación clínica de los resultados obtenidos^{7,9,10}.

Tras 10 años de utilización continuada de una técnica de amplificación genómica múltiple (PCR, polymerase-chain reaction) para la detección de infecciones herpéticas en muestras clínicas, nos ha parecido interesante presentar los resultados obtenidos y discutir su verdadero significado clínico.

Material y métodos

A lo largo de los últimos diez años (2000-2009) se ha estudiado la presencia de los herpesvirus en todas aquellas muestras clínicas o biológicas procedentes de pacientes con sospecha clínica de presentar una infección por estos virus.

Las diferentes muestras fueron remitidas en su forma original (frasco estéril) o en un medio para transporte y conservación viral (MTV, Vircell, Granada, España). Las sangres fueron remitidas con EDTA, centrifugadas y separadas del plasma para su procesamiento. A su llegada al laboratorio eran homogeneizadas y se prepararon diferentes alícuotas que fueron conservadas a -70°C hasta el momento de su procesamiento diagnóstico.

La técnica de amplificación genómica utilizada en este estudio fue una PCR anidada múltiple o multiplex comercial (Real, Durvitz, Valencia, España) que permite amplificar de forma simultánea el herpes

simple (HSV), el virus varicela-zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), herpesvirus tipo 6 (HHV-6) y virus de Epstein-Barr (EBV). La extracción de los ácidos nucleicos se realizó por la técnica de calentamiento y posterior precipitación criogénica. El proceso de amplificación se basa en la utilización en la primera fase de cebadores o primers comunes pertenecientes al gen de la DNA polimerasa herpética. Tras este proceso, el amplicón generado se mezcla con cebadores específicos para cada uno de los diferentes virus, dando lugar en la segunda fase o ronda de amplificación a amplicones de tamaños moleculares distintos.

Finalmente los productos de esta amplificación son sometidos a un proceso de electroforesis en geles de agarosa al 20% y revelados por su posición en el gel tras la adición de bromuro de etidio y observación en el transiluminador.

Los cálculos estadísticos comparativos entre las diferentes técnicas diagnósticas fueron realizados empleando el Statistical Package of Social Science (SPSS), versión 11.0. Todos los valores de p son con dos colas y se ha considerado como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

A lo largo del estudio se han analizado por PCR 3.322 muestras, pasando de 97 muestras en 2000 a 561 en 2009 con un aumento del 578% (Figura 1). De todas estas muestras, 307 (9.2%) fueron consideradas como positivas. Los porcentajes globales anuales de positividad han ido desde el 5.5% de 2007 al 17% de 2001.

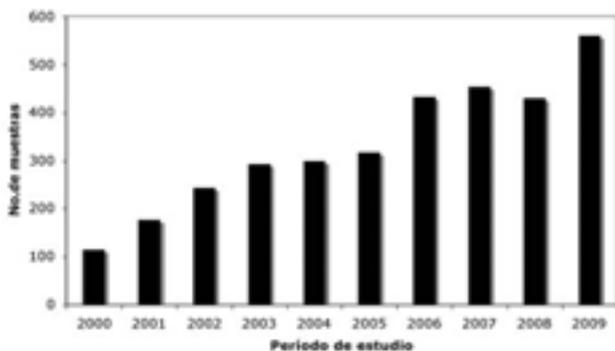


Figura 1. Evolución del número de muestras en las que se ha realizado la PCR frente a los herpesvirus.

Estudio prospectivo sobre la eficacia de una PCR múltiple en el diagnóstico de las infecciones causadas por los herpesvirus

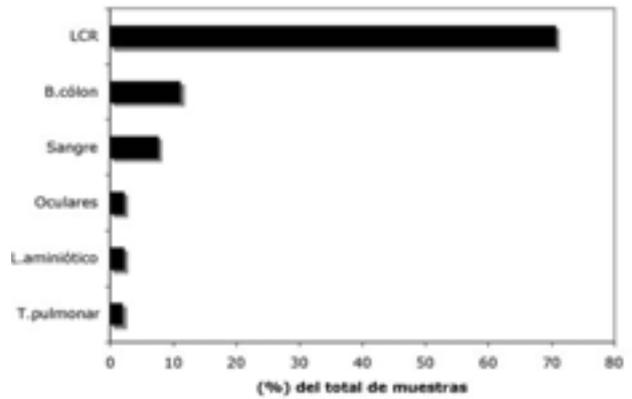


Figura 2. Porcentajes de distribución de las diferentes muestras estudiadas por PCR.

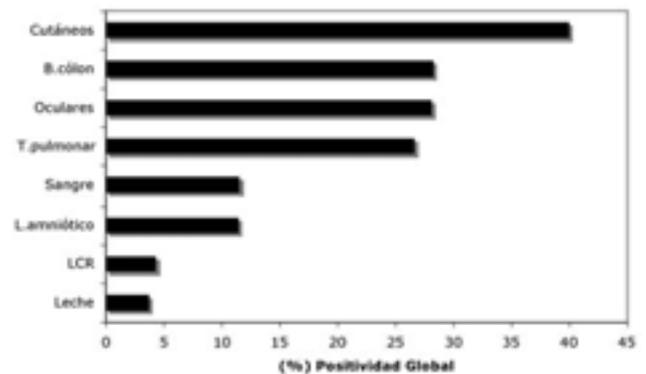


Figura 3. Porcentajes de positividad global detectados en las PCRs realizadas en las diferentes muestras

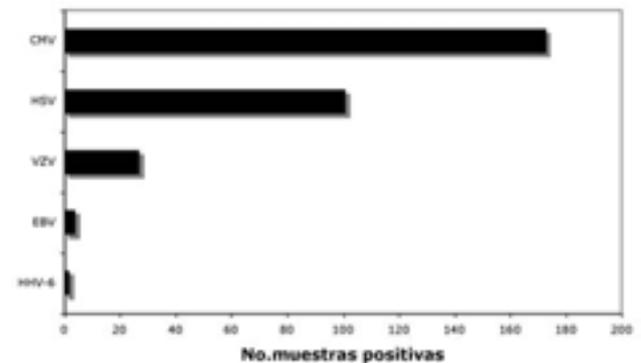


Figura 4. Número total de muestras positivas por PCR frente a los diferentes herpesvirus estudiados

En cuanto al número de las diferentes muestras estudiadas, destacan los LCRs con 2.350 (70.7%) ($p < 0.05$), las biopsias intestinales con 372 (11.1%), los plasmas sanguíneos con 257 (7.7%), las muestras oculares y los líquidos aminóticos con 78 (2.3%) respectivamente y las biopsias pulmonares con 72 (2.1%) (Figura 2). Así mismo se han estudiado 26 leches maternas, 21 frotis faríngeos, 20 biopsias cutáneas, 10 médulas óseas, 9 biopsias de placenta, 4 líquidos pericárdicos, 3 líquidos peritoneales, 3 liqui-

dos articulares, 3 líquidos pleurales y 17 muestras variadas.

Los porcentajes de positividad global en cada una de las muestras estudiadas se presentan en la Figura 3. Las 307 muestras positivas correspondían a 173 CMV (56.3%) ($p < 0.05$), 101 HSV (32.8%), 27 VZV (8.7%), 4 EBV (1.2%) y 2 HHV-6 (0.6%) (Figura 4).

Los LCRs han sido las muestras más numerosas estudiadas. Su número ha variado en los diferentes años presentado 86 muestras en 2000 y 360 en 2006 ($p < 0.05$). Los porcentajes de positividad de estas muestras han oscilado entre el 0.6% de 2009 y el 8.1% de 2006 con una media global acumulada del 4.4%. El número total de LCRs positivos ha sido de 105, correspondiendo a 76 HSV (72.3%) ($p < 0.05$), 18 CMV (17.1%), 9 VZV (8.5%) y 2 HHV-6 (1.9%) (Figura 5).

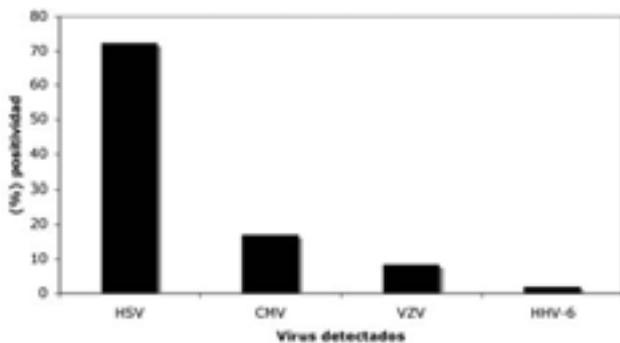


Figura 5. Porcentaje de positividad en los LCRs frente a los diferentes herpesvirus

El segundo tipo de muestra más estudiada han sido las biopsias intestinales con 372; su número ha variado desde 7 en 2000 hasta las 97 de 2008 ($p < 0.05$). Los porcentajes de positividad han presentado un patrón inverso al número de muestras procesadas. Así el porcentaje mas elevado se presentó en el año 2000 con un 100% ($p < 0.05$) y el menor en 2007 con un 15%. Las 105 muestras positivas correspondían a 96 CMV (91.4%) ($p < 0.05$), 5 HSV (4.7%) y 4 EBV (3.8%).

Los plasmas sanguíneos han sido estudiados en 257 casos, observándose un incremento significativo en su número en el año 2009, con 110 muestras (42%). El porcentaje global acumulado de positividad de estas muestras ha sido del 11.6%, con variaciones significativas. El año con el porcentaje máximo de positividad fue 2003 con un 33.3%, mientras que el

año del mayor número de muestras sólo se obtuvo una positividad del 10.5%. Las 30 muestras positivas correspondían a 28 CMV (93.3%) ($p < 0.05$) y 2 HSV (6.7%).

Las muestras oculares (humor acuoso y vítreo) han representado el 2.3% de las muestras (78 total); así de ellas 22 fueron positivas (Figura 6), correspondiendo a 9 CMV (40.9%), 7 a HSV (31.8%) y 6 a VZV (27.2%). El número de muestras procesadas ha oscilado desde 3 en 2006 hasta 14 en 2001. Los porcentajes de positividad han variado ampliamente desde el 0% en 2004 hasta el 66% en 2005.

Las muestras del tracto respiratorio inferior, preferentemente biopsias pulmonares, han representado 72 muestras (2.1%), con una positividad global del 26.7%. De las 19 muestras positivas (Figura 19), 12 (63.1%) lo fueron a CMV ($p < 0.05$), 4 (21.1%) a HSV y 3 (15.7%) a VZV.

Entre otras muestras numéricamente inferiores destaca los líquidos aminóticos que presentaron una positividad global del 11.5%; de modo que 7 (77.7%) fueron positivos a CMV y 2 a VZV (22.3%). De las 20 biopsias cutáneas, 7 (87.5%) fueron positivas a VZV y 1 (12.5%) a HSV. En los frotis faríngeos estudiados se detectaron 6 muestras positivas, todas ellas a HSV. En 1 leche materna se detectó la presencia de CMV, en 1 líquido peritoneal un HSV y en exudado conjuntival 1 CMV.

Conclusiones

La técnica de PCR es una de las más utilizadas como método de amplificación genómica; tiene la ventaja de que puede ser única o múltiple, es decir puede detectar la presencia del genoma de un solo virus o varios de ellos, de la misma familia (ej. herpesvirus) o familias distintas. La PCR utilizada en este estudio es lo que se denomina PCR multiplex o nested y permite detectar de forma simultánea varios virus diferentes pertenecientes a la familia Herpesviridae. Esta técnica es actualmente la única recomendada para el diagnóstico de infecciones herpéticas en muestras del SNC y áreas corporales de baja carga viral. Se la considera como la técnica "gold standard" con la que deben compararse otras técnicas diagnósticas, ésta ha demostrado no sólo la máxima sensibilidad diagnóstica; sino también la máxima especificidad al utilizar cebadores diseñados especialmente para los virus que desea amplificar^{9,10}.

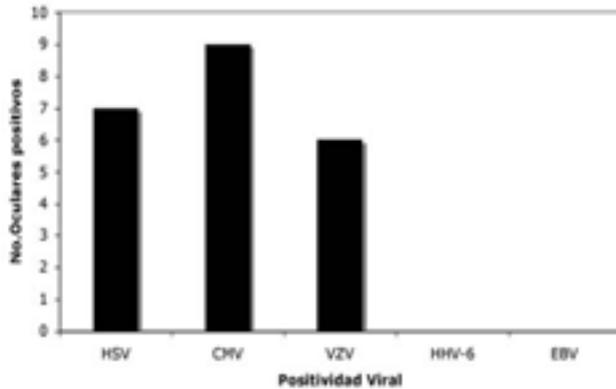


Figura 6. Número de muestras oculares positivas por PCR frente a los diferentes herpesvirus

En el presente estudio se han analizado 3.322 muestras consideradas adecuadas para la aplicación de la PCR como técnica diagnóstica. El número de muestras ha ido aumentando con el paso de los años debido a la buena aceptación de la técnica por los clínicos y la elevada rentabilidad diagnóstica. A pesar de este incremento el número de muestras se ha estabilizado en los últimos años en unas 400 que corresponde a los estándares internacionales para un hospital de tercer nivel^{6,11}.

La muestra clínica más estudiada ha sido el LCR, muestra en la que las otras técnicas diagnósticas prácticamente son insensibles. El 70% de todas las muestras procesadas han sido LCRs con diagnósticos de encefalitis o meningoencefalitis¹². Tras estas muestras destacan las biopsias intestinales y los plasmas sanguíneos, procedentes de pacientes con colitis ulcerosa y transplantados de médula ósea (inmunodeprimidos). Además de todas ellas, deben destacarse por su importante significación diagnóstica las punciones oculares (sospecha de retinitis herpética en enfermos de SIDA) y los líquidos amnióticos (sospecha de infección intrauterina por CMV).

El porcentaje global de muestras positivas ha sido del 9.2% dentro de la media presentada por otros estudios amplios, que oscilan entre el 5.1 y el 16% (5,8); sin embargo este valor depende mucho del tipo de pacientes que se analizan y de si la PCR se realiza sólo en muestras seleccionadas o dentro de un programa de screening rutinario, especialmente en las muestras del SNC, como en nuestro caso. También el porcentaje ha variado en función de la distribución de las muestras, oscilando a lo largo del estudio entre el 5.5 y el 17%, de este modo hemos abarcado el rango comunicado en otros estudios^{8,11}.

Cabe destacar el 28.2% de positividades detectadas en las biopsias intestinales y las muestras oculares. Porcentajes parecidos se han obtenido con los frotis faríngeos, a expensas de las gingivostomatitis herpéticas, y las biopsias pulmonares (infecciones por CMV y HSV-1 en pacientes inmunodeprimidos y de SIDA) (14). Cabe señalar que los LCRs que han representado el 70% de las muestras, sólo han presentado un porcentaje global de positividad del 4.4%^{1,2}.

De los diferentes virus detectables, destaca que el 56.3% correspondían al CMV, básicamente a expensas de los plasmas y las biopsias intestinales, el 32.8% para el HSV-1, procedentes la mayoría de los LCRs de los pacientes con encefalitis, el 8.7% para el VZV, también la mayoría procedentes de los LCRs, el 1.2% al EBV, todos detectados en las biopsias intestinales de pacientes con linfomas intestinales, y el 0.6% al HHV-6 de origen cerebral (meningoencefalitis). Estos resultados son bastante similares a los descritos por otros autores^{7,12}, aunque es importante desglosar los diferentes virus en función del tipo de muestras. De acuerdo con ello, coincidimos con otros estudios en que el HSV es el principal agente etiológico viral de las meningitis y encefalitis asépticas o linfocitarias, seguido del virus VZV, generalmente presentadas como encefalitis por varicela en pediatría^{7,11,12}.

La mayoría de las infecciones del SNC diagnosticadas por PCR han correspondido al HSV (72.3%), seguidas de muy lejos por otros virus. De los 18 casos con presencia de CMV en el LCR, 15 (83%) correspondían a pacientes con SIDA en fases avanzadas e infección diseminada por este virus (aislamiento en otros territorios orgánicos). En este tipo de pacientes el CMV debe siempre ser considerado como la primera causa de encefalitis e iniciarse tratamiento inmediato con ganciclovir^{13,14}.

Todos los casos con PCR positiva a VZV han correspondido a pacientes con antecedentes de varicela (66%) o de zóster (33%). Los 2 casos de encefalitis por el virus HHV-6 correspondían a dos niños de 2 y 5 años con exantema súbito y afectación neurológica, cuadros descritos en el 3-5% de las primoinfecciones por este tipo de virus^{15,16}.

Las biopsias intestinales con sospecha de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn han constituido el segundo gran grupo de muestras analizadas. El valor medio de positividad de estas muestras ha sido del

15%, porcentaje bastante menor que el comunicado en otros estudios aunque en la mayoría de ellos se realizaba una selección muy estricta de los pacientes analizados^{17,18}. El CMV se ha detectado de forma mayoritaria (91%) en este tipo de muestras, siendo necesario en muchos de estos pacientes iniciar una terapia antiviral o como mínimo intentar disminuir los niveles de inmunosupresión química para conseguir eliminar la actividad replicativa de este virus^{17,18}. Los casos asociados al HSV correspondían a biopsias duodenales y rectales de pacientes con SIDA y presencia de esofagitis y proctitis por este virus^{6,12}. Los cuatro casos causados por el virus EBV pertenecían a dos enfermos pediátricos hematológicos con linfoma intestinal, cuadro frecuente en las fases avanzadas de este tipo de pacientes^{1,2}.

Las viremias por CMV se han constituido como la principal causa de infección vírica diseminada en los pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los de tipo hematológico^{13,14}. La presencia de CMV en el plasma es un buen marcador predictivo del desarrollo de infección diseminada, de modo que la búsqueda rutinaria del mismo forma parte de los protocolos de seguimiento de este tipo de pacientes¹⁹. El porcentaje de positividad ha mostrado variaciones muy amplias, pero el valor medio del 11% es bastante semejante al comunicado en otros estudios más amplios^{13,19}. Aunque debería estratificarse este porcentaje en función del tipo de patología hematológica y grado de inmunosupresión, ya que en cada grupo los porcentajes descritos de implicación del CMV muestran rangos muy amplios^{13,14}. El 93.3% de todas las muestras positivas lo han sido frente al CMV, destacando 2 pacientes con LLA que presentaron la presencia del HSV en el plasma sanguíneo, es decir viremia por este virus. La detección de HSV en este tipo de pacientes en la sangre periférica (plasma) no es hecho frecuente y sólo se ha descrito en pacientes en fase terminal con una muy importante inmunosupresión y caquexia⁷.

La retinitis vírica es una entidad descrita desde hace mucho tiempo que tomó prevalencia durante las fases iniciales del SIDA^{2,3}. En la actualidad el tratamiento de estos pacientes con las terapias HAART ha disminuido enormemente el número de estos pacientes^{2,20}. A lo largo de este estudio hemos detectado 9 casos asociados CMV, 5 asociados HSV y 5 asociados al virus VZV correspondientes al diagnóstico oftalmológico de retinitis viral²¹. En el resto de casos la detección de los genomas virales no parece que se correspondan con cuadros oftalmológicos compati-

bles, de modo que la posible contaminación sanguínea o local (en el caso del HSV) pueden haber determinado su presencia en la muestra. En la mayoría de los casos (75%) existía una correlación entre los hallazgos del fondo de ojo, sospecha clínica, y la presencia del virus correspondiente, tal y como se ha descrito en otros estudios^{1,2}. En este tipo de muestras la única técnica diagnóstica recomendada por su rentabilidad y por lo escasez de la muestra es la PCR, de modo que no debe malgastarse parte de la misma en otras técnicas diagnósticas⁷.

Finalmente del resto de muestras procesadas, cabría destacar las procedentes del tracto respiratorio inferior, especialmente los lavados broncoalveolares y las biopsias pulmonares. En este tipo de muestras, utilizadas en pacientes con neumonitis o neumonías en inmunodeprimidos, el CMV ha sido el principal virus implicado. La invasión del este virus, tras un proceso de reactivación y viremia previa, del parénquima pulmonar determina una afectación masiva del mismo que compromete la vida del paciente²². Sin embargo en algunos pacientes más que como agente etiológico principal debe considerárselo como asociado a otros patógenos primarios¹³⁻¹⁵; esto se debe a la capacidad del CMV de reactivarse en cualquier territorio orgánico cuando el sistema inmune celular no mantiene una funcionalidad efectiva^{13,14}.

El diagnóstico de las infecciones congénitas por CMV debe realizarse a través de la serología materna (presencia de IgM específica) y PCR del líquido amniótico^{2,23}. Aunque nuestra experiencia en este tipo de muestras es escasa, destacamos una positividad del 11%, siendo el CMV y el VZV los virus principalmente implicados en este proceso. En todos los casos existía el antecedente de una primoinfección por CMV o contacto directo con otro paciente con varicela activa; siendo estos los principales mecanismos de transmisión de estas enfermedades²³.

En definitiva, la PCR es la técnica recomendada para la detección del genoma y diagnóstico específico de las infecciones por herpesvirus, especialmente en aquellas muestras de baja carga viral. El 9.2% de positividad global obtenido en este estudio está en el rango medio comunicado por otros estudios y que varía ampliamente en función del tipo y cantidad de muestras estudiadas. La rentabilidad, sencillez y aplicabilidad de esta técnica permite utilizarla de forma rutinaria en la mayoría de muestras clínicas procedentes de cualquier territorio corporal.

Bibliografía

1. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex viruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds). *Clinical Virology* (2nd). American Society for Microbiology, Washington DC, 2002, pp.375-401.
2. Pellett PE, Roizman B. The family herpesviridae. En: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology* (5th). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, p.2479-2499.
3. Roizman B, Knipe DM, Whitley RJ. Herpes simplex viruses. En: Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology* (5th). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, p.2501-2601.
4. Buddingh GH, Scrum DI, Lanier JC, Guidy DJ. Studies of the natural history of herpes simplex infections. *Pediatrics* 1953; 11:595-601.
5. Johnson RE, Nahmias AJ, Magder LS, Lee FK, Brooks C, Snowden C. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus infection in the United States. *N Engl J Med* 1989; 321:7-12.
6. Middlebrooks M, Whitley RJ. Herpesviruses. En: Baron S (ed). *Medical microbiology* (3rd). Churchill Livingstone Inc., New York. 1991, p.865-879.
7. Melon S, Santamaria JM. Infecciones por los virus del herpes simple tipos 1 y 2. En: Ausina V, Moreno S (eds.). *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Editorial Panamericana. Barcelona, 2006, p.731-737. Roizman B, Whitley RJ. The nine ages of herpes simplex virus. *Herpes* 2001; 23-27.
8. Roizman B, Whitley RJ. The nine ages of herpes simplex virus. *Herpes* 2001; 23-27.
9. Reina J, Macia MD, Gutierrez O, Ruiz de Gopegui E. Clinical evaluation and significance of Herpesviruses DNA amplification in the central nervous system of neurological patients (2000-2004). 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Copenhagen (Denmark), 2005. Abstract No.P1539. *Clin.Microbiol.Infect.* 2005; 11(S2):500.
10. Reina J, Ruiz de Gopegui E, Mena A, Macia A. Efficacy of a commercial multiplex herpes viruses PCR in the viral diagnosis of different clinical samples. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Munich (Germany), 2007. Abstract No.R2193. *Clin. Microbiol. Infect (CD)*. 2007; 13(S1):S635.
11. Whitley RJ, Gnann JW. The epidemiology and clinical manifestations of herpes simplex infections. En: Roizman B, Whitley RJ, Lopez C (eds.). *The human herpesviruses*. Raven Press, New York. 1993, p.69-105
12. Olson LC, Buescher EL, Artenstein MS. Herpesvirus infections of the human central nervous system. *N Engl J Med* 1967; 277:1271-1277.
13. Ho M. *Cytomegalovirus. Biology and infection*. Plenum Medical Press (2nd). New York. 1991.
14. Britt WJ, Alford CA. Cytomegalovirus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (ed.). *Fields Virology* (3rd). Lippincott-Raven Press, Philadelphia. 1996, p.2493-2524.
15. Yamanishii K. Human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. En: Richman DD (ed). *Clinical Virology* (2nd ed). ASM Press, Washington DC, 2002, p.463-478.
16. Yoshikawa T, Asano Y, Takahashi Y. Detection of DNA of six human herpesviruses in the cerebrospinal fluid of immunocompetent non-herpetic acute limbic encephalitis patients. *Microbiol Immunol.* 2010; 54:471-474.
17. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander?. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:1620-1627.
18. Herfarth HH, Long MD, Rubinas TC, Sandridge M, Miller MB. Evaluation of a non-invasive method to detect cytomegalovirus (CMV)-DNA in stool samples of patients with inflammatory bowel disease (IBD): a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2010; 55:1053-1058.
19. Griffiths PD, Emery VC. Cytomegalovirus. En: Richman DD (ed). *Clinical Virology* (2nd ed). ASM Press, Washington DC, 2002, p.433-461.
20. Binder PS, Jacobs SE. Herpes simplex keratitis. *Surv Ophthalmol* 1977; 21:313-331.
21. Liesegang T. Diagnosis and therapy of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1991; 98:1216-1220.
22. Weiner RS, Bortin MM, Gale RP. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1986; 104:168-175.
23. Demmler GJ. Acquired cytomegalovirus infections. En: Feigin RD, Cherry JD, editores. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 3ª edición. Philadelphia. WB Saunders, 1992, p.1532-1543.

Factores predictores de días de hospitalización en pacientes con ictus

A. Leiva Rús¹, M. Esteva Cantó¹, B. Comas Díaz², G. Frontera Juan³,
M.A. Mir Pons⁴, C. Vidal Thomàs¹

1- Unidad de Investigación. Gerencia de Atención Primaria de Mallorca

2- Servicios de Urgencias. Hospital Son Llatzer

3- Unidad de Investigación. Hospital Son Espases

4- Centro de Salud de Inca

Resumen

Introducción: La elevada morbilidad del ictus supone un gran coste tanto para los pacientes como para el sistema sanitario. Este estudio pretende determinar qué factores del paciente, de la enfermedad o del propio sistema sanitario se relacionan con un aumento en los días de hospitalización.

Material y métodos: Estudio observacional longitudinal y prospectivo. Se analizaron todos los casos incidentes de primer ictus atendidos en un hospital comarcal durante un año (n=101).

Las variables estudiadas se recogieron durante las 48 horas de ingreso de los pacientes en la unidad de Urgencias. Los factores estudiados fueron analizados mediante la comparación de las curvas de supervivencia (log-rank test) y análisis multivariante mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes, permanecieron ingresados una mediana de 7 días (Media 10 días; rango 1-73), el 15,9% fueron hemorrágicos y el 84% isquémicos (29,5% infartos lacunares y el 54,5% infartos isquémicos cerebrales). Las variables que demostraron estar relacionados con los días de hospitalización fueron: edad, hipertensión, insuficiencia cardiaca, paresia o anestesia/hipoestesia facial y de las extremidades, alteración de la mirada conjugada y afectación visio-espacial. Las variables independientemente relacionadas con los días de hospitalización en el análisis multivariante fueron: infarto isquémico cerebral (HR=3,5; IC95%, 1,7-7,5), Ictus hemorrágico (HR=4,9; IC95%, 1,8-12,9), paresia de la extremidad superior (HR=4,5; IC95%, 2,3-8,8) y edad (HR=0,98; IC95%, 0,96-0,99)

Conclusiones: La mayor permanencia en un hospital de agudos se relaciona principalmente con una menor edad, parálisis de la extremidad superior e ictus hemorrágico.

Palabras clave: ictus, prognosis, estancia, días de hospitalización, costes, supervivencia.

Abstract

Introduction: The high morbidity of stroke has a great economic impact in patients and healthcare. Since the main cost to healthcare is length of stay, the aim of this study was to analyse characteristics of patients, stroke and healthcare related to length of stay.

Results: 101 patients were included, median length of stay was 7 days (Mean, 10 days, range 1-73), 15,9% were haemorrhagic strokes and 84% were ischemic strokes, (of those 25,7% were lacunar infarcts). 13% were patients with no tomographic sings of stroke. Variables associated to length of stay were: age, hypertension, heart failure, extremities and facial paresis or anesthesia/hypoesthesia, conjugate eye deviation and visual field loss. Variables independently associated to length of stay in the multivariate Cox regression model were: non-lacunar-ischemic stroke (HR=3,5; CI95%, 1,7-7,5), haemorrhagic stroke (HR=4,9; CI95%, 1,8-12,9) arm paresis (HR=4,5; CI95%, 2,3-8,8) and age (HR=0,98; CI95%, 0,96-0,99).

Conclusions: Age, arm paresis and stroke subtype are strongly related to length of stay.

Keywords: Stroke, prognosis, length of stay, cost, survival.

Correspondencia

Alfonso Leiva Rús: Unidad de investigación, Gerencia de Atención Primaria de Mallorca, Ib-Salut, C/ Reina Esclaramunda nº 9, CP07110, aleiva@ibsalut.caib.es, Fax: 971175888, Teléfono: 971175897

Introducción

En los países desarrollados, las enfermedades cerebrovasculares continúan siendo un gran problema sanitario por su elevada incidencia y su alto coste. En España la incidencia de ictus es de unos 140 casos por 100.000 habitantes, menor en las mujeres (134/100.000) que en los hombres (148/100.000)¹; siendo la segunda causa de mortalidad en nuestro país².

La enfermedad cerebrovascular genera un importante gasto sanitario y llega a representar en algunos países el 3-4% del presupuesto sanitario anual³. El gasto sanitario generado es aproximadamente de unos 622 millones de euros/año⁴, siendo el coste del proceso asistencial integrado al ictus de entre 2.519,82 y 1.711,31 euros por paciente⁵.

El tiempo que el paciente permanece ingresado supone el mayor de los costes directos atribuibles. En España, los días de estancia en hospital por ictus en el año 2006 fueron de 1.288.010 días con una media de 11 días de hospitalización por ingreso⁶. Se calcula que el ingreso genera entre un 70% y un 80% del total de gastos sanitarios^{4,7}. En un estudio reciente se observó que el coste por episodio aumenta un 6,9% por cada día de estancia⁸.

En nuestro país en general los pacientes son ingresados en los servicios de neurología o unidades de ictus y los cuidados de rehabilitación se realizan en un hospital de larga estancia o bien de forma ambulatoria⁹; el tiempo que los pacientes que han sobrevivido a un ictus deben esperar hasta poder empezar el programa de rehabilitación depende en gran medida del tiempo que deben permanecer hospitalizados; esta demora en el proceso de rehabilitación podría estar inhibiendo el proceso de recuperación motor¹⁰. En consecuencia es previsible que una reducción en el tiempo de hospitalización permitiera una optimización del uso de recursos tanto humanos como económicos para pacientes con ictus. Al mismo tiempo facilitaría a los enfermos de ictus, iniciar tempranamente el proceso de rehabilitación.

En nuestro país hay publicados muy pocos estudios que exploren los factores del paciente, de la enfermedad o del propio sistema sanitario que se relacionan con un aumento de la estancia hospitalaria. El objetivo de este estudio fue analizar los factores sociodemográficos, clínicos y funcionales que pueden estar relacionados con la duración de la estancia en el hos-

pital en los paciente ingresados por episodio de ictus incidente.

Material y métodos

Se trata de un estudio longitudinal, con seguimiento de los casos incidentes de ictus en un hospital comarcal de 200 camas (Hospital de Manacor, Mallorca) cuya área de influencia es de 114.000 habitantes con una población mayor de 65 años del 19,3%. Se utilizó la definición de Ictus agudo de la OMS, correspondiendo a los códigos CIE-9 MC 430-434, 436: se consideró ictus agudo aquel con "una presentación de signos clínicos de alteración focal (o global) de la función cerebral de evolución rápida, que dura más de 24 h o conduce a la muerte sin otra causa aparente que la de origen vascular".

En este estudio seguimos la metodología propuesta por el European Biomed Study of Stroke Care Group¹¹. Se incluyeron todos los casos con primer diagnóstico de ictus confirmado o no confirmado mediante tomografía axial computerizada (TAC) atendidos en el Hospital de Manacor durante un año -abril-1998 a abril/1999- (n= 101). Se excluyeron los pacientes sin TAC y los individuos que residían fuera del área de influencia del hospital. Los sujetos fueron incluidos mientras eran atendidos en el servicio de urgencias del hospital.

Consideramos como variable principal la duración de la estancia hospitalaria definida como el tiempo transcurrido desde el ingreso en urgencias hasta que el paciente fue dado de alta.

En el momento del ingreso en urgencias se recogieron las siguientes variables: características del paciente previas al episodio de ictus (sociodemográficas, factores de riesgo para ictus, comorbilidad (fibrilación auricular, hipertensión, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio, isquemia coronaria, diabetes mellitus, claudicación intermitente), grado de dependencia previa al ictus medido mediante la escala Barthel¹² y grado de minusvalía medida mediante la escala Rankin¹³); datos del episodio de ictus en fase aguda (ausencia o presencia de lesión, tipo y patología de la lesión (hemorrágica, isquémica (lacunar versus no lacunar), sin patología sugerente de ictus según TAC).

Posteriormente durante el ingreso en el área de neurología, se recogieron las siguientes variables: fechas

ingreso y alta; datos referidos a la estancia en el hospital (crisis comiciales, descompensación de la diabetes y síndrome inadecuado de la hormona antidiurética, flebitis y trombosis venosa profunda, insuficiencia cardiaca, arritmia cardiaca y cardiopatía isquémica); grado de dependencia y minusvalía al alta y mortalidad hospitalaria.

La información referente a la situación previa del paciente y a los datos del episodio agudo fue recogida por un miembro del equipo investigador en el área de urgencias mediante entrevista con paciente y/o familiares. También se recogieron datos de exploración física y pruebas complementarias realizadas en urgencias. La información durante la estancia hospitalaria y al alta fue recogida por un miembro del equipo investigador y el equipo de neurología.

El protocolo de estudio obtuvo la aprobación de la comisión de investigación de la Gerencia de Atención Primaria de Mallorca y del Hospital de Manacor.

Los datos se expresan en valores totales y porcentajes y los días de estancia como mediana del tiempo de supervivencia y sus intervalos de confianza calculados para el 95% de confianza. Para valorar el efecto de las variables estudiadas sobre la duración de la estancia, se realizó un análisis de supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier, empleando la prueba de log rank para las comparaciones, considerándose como estadísticamente significativa una $p < 0,05$. El efecto independiente de los factores estudiados sobre la estancia hospitalaria se analizaron mediante análisis multivariante de regresión de Cox, cuyos resultados se expresan en forma de "Hazard Ratio" (HR) ajustadas por las demás variables en el modelo.

El análisis multivariante se realizó seleccionando las variables que en el análisis bivariante tomaron valores de p inferior a 0,25. El requisito de la proporcionalidad de riesgos se valoró al comprobar en la representación gráfica que el riesgo de permanecer en el hospital se mantenía constante en el tiempo y analíticamente mediante la función Stptest (Stata v8). Se consideraron datos censurados los pacientes cuya causa de alta fue la de exitus. La selección de variables en el modelo final se realizó mediante el método por pasos "forward" de SPSS.

El modelo final se obtuvo tras realizar las pruebas pertinentes para identificar los posibles factores de confusión (método de la proporción de cambio de los

coeficientes en el modelo) e interacciones de tipo multiplicativo (cambio significativo $p < 0,05$) del logaritmo de la verosimilitud tras introducir el término de interacción). Se emplearon los paquetes estadísticos STATA v8 y SPSS v15.

Resultados

Durante el periodo de estudio ingresaron 106 pacientes por ictus incidente, 5 (4,7%) fueron excluidos por no haberse realizado TAC. De los 101 pacientes finalmente analizados 16 (14,8%) murieron durante la hospitalización y 3 durante el primer día del ingreso.

Fueron diagnosticados de infarto lacunar mediante TAC 26 pacientes (29,5%), 48 (54,5%) de infarto isquémico cerebral, 14 (15,9%) de ictus hemorrágico y 13 casos (12,9%) fueron diagnosticados de ictus aunque eran pacientes sin signos tomográficos de ictus.

Las características de los pacientes incluidos se refleja en la Tabla 1. La media de la edad fue de 77 años (DE=11) con un predominio de hombres. La mediana de días de estancia fue de 8 días (P25=2;P75=14), los hombres permanecieron más tiempo ingresados que las mujeres y, paradójicamente, los pacientes de mayor edad permanecieron menos tiempo (Figura 1).

El diagnóstico principal predominante de ictus fue de infarto isquémico cerebral, en casi la mitad de los pacientes, seguido de infartos lacunares y en menor proporción los ictus hemorrágicos.

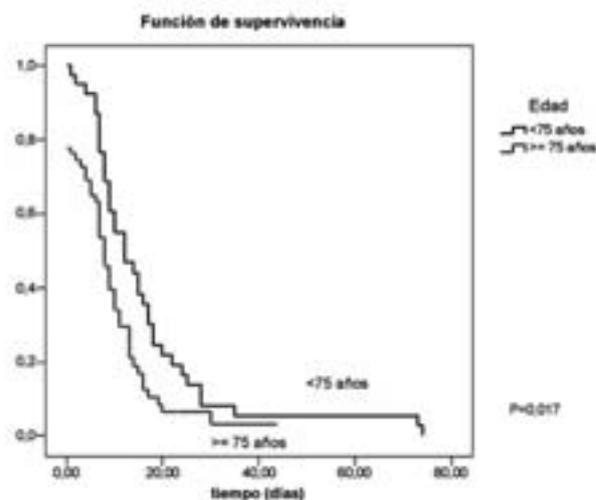


Fig 1:-Supervivencia (días de estancia) en función de la edad de los pacientes

CARACTERISTICAS	Nº CASOS (%) N=101	MEDIANA (DIAS)	IC 95%	P VALOR LOG-RANK
Edad				
≤75 años	38 (39,2)	12	7,2-16,8	-
>75 años	59 (60,8)	8	6,3-9,7	0,017
Sexo:				
Hombres	62 (61,4)	13,20	6,0-12,0	-
Mujeres	39 (38,6)	11,7	7,7-10,3	0,515
Comorbilidad:				
Fibrilación auricular	20 (20,8)	8	5,3-10,7	0,625
Hipertensión	52 (54,2)	8	6,5-9,5	0,037
Insuficiencia cardiaca	13 (13,4)	5	0,0-10,3	0,000
Infarto agudo de miocardio	6 (6,2)	0	-	0,507
Isquemia coronaria	10 (10,4)	6	0,0-16,8	0,469
Diabetes mellitus	23 (23,7)	8	2,6-13,4	0,986
Claudicación intermitente	4 (4,1)	0	7,4-10,6	0,119
Tiempo hasta el ingreso				
<6horas	45 (53,6)	13	7,6-18,4	-
6-24 horas	29 (34,5)	9	6,9-11,1	-
1-7 días	8 (9,5)	7	-	-
>7días	2 (2,4)	4	-	0,081
Diagnóstico Ictus al ingreso por TAC				
Sin signos sugerentes patología	13 (12,9)	8	4,9-11,1	-
Infarto lacunar	26 (25,7)	8	6,4-9,6	-
Infarto isquémico cerebral	48 (47,5)	10	7,4-12,5	-
Ictus Hemorrágico	14 (13,9)	17	13,3-20,7	0,188
Cualquier complicación	70 (72,2)	10	7,2-12,8	0,169
Complicaciones infecciosas	27 (33,3)	10	7,4-12,6	0,079
Complicaciones cardiacas	13 (16)	9	7,7-10,3	0,809
Complicaciones metabólicas	12 (14,8)	13	5,3-20,7	0,395
Complicaciones neurológicas	12 (14,8)	12	8,8-15,2	0,567
Nivel de conciencia inicial				
Consciente	61 (60,4)	9	6,7-11,3	-
Somnoliento	37 (36,6)	10	8,3-11,7	-
Estupor o coma	3 (3)	6	-	0,157

Tabla 1. Análisis univariante de las características de los pacientes incluidos mediante estimación de Kaplan-Meyer.

La localización predominante de la lesión fue en el territorio de la arteria cerebral media.

Las variables que demostraron estar relacionadas con los días de hospitalización fueron: la edad, presencia de hipertensión e insuficiencia cardiaca, afectación sensitiva y motora tanto de las extremidades inferiores como superiores y afectación de la fascies, alteración de la mirada conjugada y afectación visio-

espacial (Tabla 1). La existencia de minusvalía previa al episodio de Ictus (Tabla 2) no se relaciona con una mayor estancia hospitalaria. Sin embargo, la disminución en puntuación de la escala Rankin desde la aparición del ictus hasta el alta, concretamente en pacientes que han pasado de ser funcionalmente independientes a tener un grado de minusvalía moderado o moderado severo, se relaciona con una mayor estancia hospitalaria.

CARACTERISTICAS	Nº CASOS (%) N=101	MEDIANA (DIAS)	IC 95%	P VALOR LOG-RANK
Afectación Motora de fascias inicial				
Sí	58 (61,7)	11	7,9-14,0	-
No	36 (38,3)	8	6,4-9,6	0,010
Afectación sensorial de fascias inicial				
Sí	29 (33,3)	11	7,4-14,6	-
No	58 (66,7)	8	6,6-9,4	0,034
Afectación motora extremidad superior inicial				
Sin déficit	31 (32,0)	7	5,9-8,1	-
Debilidad	34 (35,1)	9	7,1-10,9	-
Parálisis	32 (33,0)	16	10,0-22,0	0,000
Afectación sensitiva extremidad superior inicial				
Sin déficit	38 (43,2)	7	5,5-8,5	-
Hipoestesia/anestesia	50 (56,8)	10	8,0-12,0	0,014
Afectación extremidad inferior motora inicial				
Sin déficit	28 (28,9)	7	6,0-8,0	-
Debilidad	44 (45,4)	10	7,6-12,4	-
Parálisis	25 (25,8)	13	5,2-20,8	0,001
Afectación sensitiva extremidad inferior inicial				
Sin déficit	41 (46,6)	7	6,1-7,8	-
Hipoestesia/anestesia	47 (53,4)	12	8,5-15,5	0,001
Alteración lenguaje				
Sí	56 (58,9)	10	6,0-14,0	-
No	39 (41,1)	9	7,1-10,9	0,384
Afectación visio-espacial				
Sí	10 (11,2)	14	7,4-20,5	-
No	79 (88,8)	9	7,3-10,7	0,039
Afectación mirada conjugada inicial				
Sí	9 (10,1)	28	3,4-52,6	-
No	80 (89,9)	8	6,4-9,6	0,002

Tabla 1. Análisis univariante de las características de los pacientes incluidos mediante estimación de Kaplan-Meier.

La incapacidad para realizar actividades de la vida diaria previa al episodio de ictus y el aumento en la dependencia, pacientes que tras el ictus dejaron de poder realizar alguna actividad de la vida diaria como consecuencia del ictus, se relacionaron con una mayor estancia hospitalaria.

En el análisis de supervivencia multivariante mediante regresión de Cox, las variables que demos-

traron estar independientemente relacionadas con los días de hospitalización fueron la edad, el tipo de Ictus y la presencia de parálisis en las extremidades superiores.

Discusión

Nuestro resultados muestran que existe una relación inversa entre la edad del paciente atendido por clíni-

ca de ictus y los días que este permanece ingresado, siendo la estancia media mayor cuando el ictus es hemorrágico o existe parálisis de los miembros superiores.

Algunos de los trabajos revisados no observaron relación de la edad con la estancia media por ictus¹⁴⁻¹⁹. En cambio, otros estudios han encontrado, al igual que nosotros, que cuanto menor es la edad del paciente mayor tiempo pasa en el hospital. Este hecho se ha puesto también de manifiesto en los estudios sobre los costes del ictus, los cuales disminuyen a medida que la edad del paciente aumenta²⁰⁻²¹.

Las diferencias en los días de hospitalización según la edad podrían atribuirse a la presencia de ictus más severos en los pacientes más jóvenes que requerirían más días de ingreso. En nuestro estudio los pacientes menores de 75 años presentan mayor proporción de ictus hemorrágicos que los mayores de 75 (19,5% vs 10,5%) y además el ictus hemorrágico presenta una mayor estancia (mediana=13,5 días). Por el contrario, los pacientes mayores presentan ictus lacunares en mayor proporción (28,8% en mayores de 75 años versus 22,0% en menores de 75) con estancia mediana de 7 días. La relación de la edad con los días de hospitalización no parece ser explicada solamente porque los jóvenes sufren ictus más graves ya que en el análisis multivariante la edad sigue mostrándose asociada a los días de estancia cuando se ajusta por el tipo de ictus. Podrían existir factores del propio sistema sanitario o de los profesionales médicos que explicarían dicha relación.

En nuestro trabajo observamos una estancia media similar en hombres y mujeres, como ya se había descrito en estudios precedentes^{18-19,22}; si bien, otros estudios observaron mayor tiempo en el hospital en los hombres¹⁶⁻¹⁷.

La enfermedad cerebrovascular aparece generalmente en personas de edad avanzada que se encuentran afectadas por otras dolencias y, en este sentido, la presencia de comorbilidad podría aumentar los días de estancia. Sin embargo los resultados de este estudio muestran que los diabéticos no parecen requerir más tiempo de hospitalización aunque sean pacientes con peor pronóstico de recuperación funcional²³. En nuestro estudio al igual que Caro et al²⁴, la hipertensión y la insuficiencia cardiaca se asocian con los días de estancia, sin embargo tras el análisis ajustado, estas variables dejan de relacionarse independientemente con el tiempo de estancia, lo cual

CARACTERÍSTICAS	Nº CASOS (% N=11)	MEDIANA (DÍAS)	IC 95%	P VALOR LOG-RANK
Escala de Rankin anterior al ictus				
0-2 Funcionalmente independientes	76 (78,4)	10	7,6-12,4	-
3 Inusualia Moderada	10 (10,3)	9	9-22,4	-
4-5 Inusualia Moderada/Severa	11 (11,3)	4	-	0,234
Escala de Barthel anterior al ictus				
20 Funcionalmente independientes	46 (46,0)	13	10,2-16,7	-
15-19 Dependencia leve	17 (20,4)	8	4,6-8,3	-
5-14 Dependencia Moderada/Severa	13 (17,1)	7	5,9-10,1	0,016
Pérdida de independencia en la realización de actividades de la vida diaria (Rankin previo ictus-ictus-hospitalaria)				
- Sin disminución o mejora	42 (46,2)	7	6,2-7,6	-
- Diminución de 1 categoría	21 (23,1)	10	8,5-11,5	-
- Diminución 2 categorías	28 (30,8)	15	11,5-18,5	0,008
Aumento de dependencia (Barthel previo ictus-ictus-hospitalaria)				
- Sin disminución o mejora	30 (32,2)	7	4,8-8,2	-
- Diminución de 1 categoría	19 (22,4)	16	7,9-24,1	-
- Diminución 2 categorías	17 (25,4)	16	12,2-18,8	0,001

Tabla 2. Análisis univariante de las escalas Rankin y Barthel mediante estimación de Kaplan-Meier.

podría indicar que dicha relación estaría mediada por la edad. Otros estudios han llegado a las mismas conclusiones y aunque las enfermedades concurrentes pueden requerir tratamiento durante el ingreso, no parecen afectar a la duración de la estancia^{16-19, 22}.

Una de las principales consecuencias del ictus es la pérdida de independencia y de la capacidad de valerse por sí mismos. Observamos que los pacientes que sufren una pérdida de independencia en las actividades de la vida diaria o incrementan su minusvalía como consecuencia del ictus, permanecen un tiempo superior en el hospital. Probablemente porque estas personas son precisamente las que sufren episodios más graves que requieren más tiempo de cuidados hospitalarios o bien son pacientes a quien se retrasa el alta hasta disponer de recursos adecuados en otros centros socio sanitarios o en el propio domicilio²⁵⁻²⁶. Por el contrario, los pacientes que ya eran dependientes antes del ictus o presentaban alguna minusvalía, permanecieron menos tiempo en el hospital como también ha descrito Appelros et al²³. Estos pacientes podrían tener ya su vida más adaptada a la dependencia con ayudas establecidas que permitieran un alta más temprana.

En el caso de los pacientes con ictus hemorrágico cabe destacar que permanecen aproximadamente el doble de tiempo que aquellos ingresados con un diagnóstico de infarto isquémico. Estos resultados de nuestro estudio convergen con los obtenidos por otros autores^{16,18-19}.

	Hazard Ratio	IC 95%	p-valor
Edad	0,98	0,96-0,99	0,033
Sexo femenino	0,9	0,5-1,4	0,638
Diagnóstico ictus al ingreso por TAC			
Sin signos sugerentes patología (referencia)	-	-	0,002
Infarto isquémico cerebral	3,5	1,7-7,5	0,001
Infarto lacunar	2,1	1,0-4,8	0,064
Ictus Hemorrágico	4,9	1,8-12,9	0,001
Afectación motora extremidades superiores			
Sin déficit (categoría referencia)	-	-	0,001
Débil	1,7	1,0-2,9	0,053
Parálisis	4,5	2,3-8,8	0,000

Tabla 3. Regresión de Cox: análisis multivariante ajustado por edad y sexo (N=96), factores predictores de la estancia hospitalaria.

La severidad del ictus puede ser medida por diferentes escalas: escandinava, NIHSS, canadiense. En todas estas escalas la severidad se determina por el grado en que se ha visto afectada la funcionalidad del cerebro. En otros estudios fuera de nuestro medio, la severidad del ictus^{16,19} se ha mostrado fuertemente relacionada con la estancia media. En nuestro caso hemos utilizado un check-list con los diferentes signos de severidad tal y como se había previsto en el estudio Biomed¹¹. Algunos signos de afectación en el momento de la admisión como la parálisis facial y de las extremidades; la afectación de la mirada conjugada y de la visión-espacial se asocian con una mayor estancia. La parálisis de las extremidades se asocia independientemente a una mayor estancia hospitalaria, especialmente si la extremidad afectada es la superior¹⁷. Al igual que Appelros et al¹⁹ consideramos que el grado de afectación de las extremidades superiores es un buen indicador de la severidad del ictus y por tanto de la estancia hospitalaria y posiblemente del gasto total.

Las complicaciones durante un ingreso hospitalario suelen motivar un aumento en los días de hospitalización. Los resultados de nuestro trabajo indican que, con excepción de las complicaciones infecciosas agudas, generalmente no se relacionan con una mayor duración del ingreso. Esto podría ser explicado porque dichas complicaciones fueran de carácter leve sin requerir alargar la hospitalización. También observamos que el tiempo en acudir al centro hospitalario tras el episodio de ictus, se relaciona con una estancia

más larga en el centro, pero cuando el tiempo transcurrido es superior a una semana el periodo medio de la estancia es menor. Probablemente se trate de pacientes con afectación leve o que ya se encuentran estabilizados y no precisan atención hospitalaria intensa.

Consideramos que las diferencias observadas con otros estudios se deben principalmente a la variabilidad en la atención al ictus y a las diferencias de las características de los pacientes incluidos en los estudios consultados. En los estudios realizados en otros países, gran parte o toda la rehabilitación se produjo en el centro donde los pacientes fueron ingresados. En estos estudios la influencia de los factores que se asocian con la estancia son los factores relacionados con un proceso más largo de rehabilitación, mientras que en el hospital estudiado los pacientes comienzan el proceso de rehabilitación una vez dados de alta.

Una de las limitaciones más importantes de este estudio, se refiere a que los resultados provienen de un hospital comarcal que ofrece atención aguda al ictus. Algunos resultados pueden estar mediatizados por el tipo de hospital, los recursos que dispone y la atención que se dispensa a los pacientes con ictus. Como han descrito algunos autores, la variabilidad en las pautas de cuidados hospitalarios del accidente cerebro vascular es considerable entre países y hospitales^{7,11}.

Puede haber falta de homogeneidad en la medición de variables clínicas como la disfasia o la parálisis pero consideramos que el objetivo de nuestro estudio es poder predecir los factores que se relacionan con una mayor o menor estancia, y las determinaciones

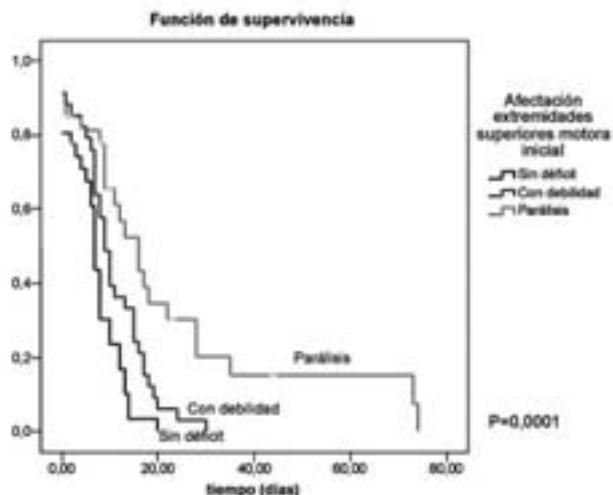


Fig 2:-Supervivencia (días de estancia) en función del grado de afectación de las extremidades superiores.

aunque no son las más adecuadas para un estudio experimental nos parecen adecuadas para un estudio de tipo observacional como el presente.

Entre las variables que contribuyen al coste total, la estancia hospitalaria, es un marcador de utilización de recursos altamente predictivo en los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Por ello es importante poder predecir la duración de la estancia con precisión. Los resultados muestran que la severidad inicial junto con el tipo de ictus son fuertemente predictivos de la duración del ingreso. En la evaluación de intervenciones orientadas a disminuir el número de días de estancia en el hospital, se deberían tener en cuenta tanto el diagnóstico como los diferentes grado de afectación y la edad de los pacientes que participan ya que han demostrado estar relacionadas con los días de estancia.

Agradecimientos

Este estudio se realizó en su primera fase mediante una ayuda del European BIOMED Study of Stroke Care. Se presentó a la convocatoria FIS y obtuvo una denegación con lo cual no pudo incorporarse como parte del grupo Biomed Stroke. Un año después, fue financiado con una beca del Ministerio de Sanidad y Consumo, FIS 99/05425.

Queremos agradecer al Dr Charles Wolfe y Roger Beech la oportunidad de participar en su estudio y disponer de los cuestionarios y diseño que nos permitió realizar este estudio. Este estudio ha recibido el apoyo de la Red de Actividades Preventivas y Promoción de la salud, RedIAPP (RD06/0018/0036) y del IUNICS (Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud).

Bibliografía

1. Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Alamo R, Lozano JE, et al; on behalf of the group of research for the RECENT project. Stroke in Spain: Epidemiologic Incidence and Patterns; A Health Sentinel Network Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18(1): 11-6.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2006. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2006.
3. Grieve R, Hutton J, Bhalla A, Rastenyete D. Biomed II European Study of Stroke care. Comparison of cost and survival of hospital admitted stroke patients across Europe. *Stroke* 2001; 32(7): 1684-91.
4. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M.

Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27(13): 1610-9.

5. Carmona G, Pérez C. Coste sanitario del proceso asistencial integrado. Ataque cerebrovascular en Andalucía. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública 2006.
6. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2006. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2006.
7. Martínez-Vila, E. and P. Irimia. "The cost of stroke." *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 1): 124-29.
8. Epstein D, Mason A, Manca A. The cost of care for stroke in nine European countries. *Health Econ* 2008; 17(Suppl 1): S21-S31.
9. Gómez-Esteban JC, Pérez-Concha T, Zarranz J, Garibi-Undabarrena JM, Gutiérrez G, Velasco F, et al. Patología cerebrovascular en un hospital terciario. Situación actual y puntos de mejora. *Rev Neurol* 2005; 40(12): 723-8.
10. Paolucci S, Antonucci G, Grasso MG, Morelli D, Troisi E, Coiro P, et al. Early versus delayed inpatient stroke rehabilitation: a matched comparison conducted in Italy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81(6): 695-700.
11. Wolfe C, Tilling K, Beech R, Rudd AG for the European BIOMED Study of Stroke Care Group. Variations in Case Fatality and dependency from stroke in western and central Europe. *Stroke* 1999; 30(2): 350-6.
12. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965; 14: 61-65.
13. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scottish Medical Journal* 1957; 2: 200-15.
14. Holloway RG, Witter DM Jr, Lawton KB, Lipscomb J, Samsa G. Inpatient costs of specific cerebrovascular events at five academic medical centers. *Neurology* 1996; 46(3): 854-60.
15. Nakayama H, Jorgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. The influence of age on stroke outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994; 25(4): 808-13.
16. Chang KC, Tseng MC, Weng HH, Lin YH, Liou CW, Tan TY. Prediction of length of stay of first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(11): 2670-4.
17. Pereira S, Coelho FB, Barros H. Length of hospital stay, mortality and destination after discharge of stroke patients. *Acta Med Port* 2004; 17(3): 187-92.
18. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Population-based study of determinants of initial secondary care costs of acute stroke in the United Kingdom. *Stroke* 2006; 37(10): 2579-87.

12. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965; 14: 61-65.
19. Appelros P. Prediction of length of stay for stroke patients. *Acta Neurol Scand* 2007; 116(1): 15-9.
20. Reed SD, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Inpatient costs, length of stay, and mortality for cerebrovascular events in community hospitals. *Neurology* 2001; 57(2): 305-14.
21. Mamoli A, Censori B, Casto L, Sileo C, Cesana B, Camerlingo M. An analysis of the costs of ischemic stroke in an Italian stroke unit. *Neurology* 1999; 53(1): 112-116.
22. Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke care and rehabilitation: an analysis of the direct cost and its clinical and social determinants. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1997; 28(6): 1138-41.
23. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couveur G, Osseby GV, Tilling K, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 month after stroke: Data from the European BIOMED Stroke project. *Stroke* 2004; 35(3): 688-94.
24. Caro JJ, Huybrechts KF, Kelley E, for the Stroke Economic Analysis Group. Predicting treatment costs after acute ischemic stroke on the basis of patient characteristics at presentation and early dysfunction. *Stroke* 2001; 33(1): 100-6.
25. van Straten A, van der Meulen JH, van den Bos GA, Limburg M. Length of hospital stay and discharge delays in stroke patients. *Stroke* 1997; 28(1): 137-40.
26. Wong KY, Wong SY, Fraser HW, Ersoy Y, Ogston S, Wolfson D, Malek M, Struthers AD, Tunstall-Pedoe H, MacWalter RS. Effect of social deprivation on mortality and the duration of hospital stay after a stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(4): 251-7.



Nanotoxicología ambiental: retos actuales

M^aT. Frejo¹, M^aJ. Díaz¹, M. Lobo¹, J. García², M. Capó¹

1- Dpto. de Toxicología y Farmacología. Universidad Complutense de Madrid

2- Dra. en Ciencias Biomédicas

Resumen

Las nanopartículas son partículas cuyas dimensiones están entre 1 y 100 nanómetros, que se producen de forma natural en caso de incendios forestales, erupciones volcánicas, etc., y se pueden fabricar e incorporar en diferentes procesos industriales, lo que ha dado lugar a una gran exposición de estos nanomateriales a nivel medioambiental.

Las nanopartículas presentan propiedades físicas y químicas únicas, las cuales difieren significativamente de las correspondientes al mismo material de mayor escala, por lo que no es posible predecir su perfil de toxicidad por extrapolación a partir de datos de sus equivalentes de mayor tamaño.

El principal objetivo de este trabajo es realizar una valoración exhaustiva de los usos y de los posibles mecanismos de toxicidad de estas sustancias en el medio ambiente y en el hombre ya que actualmente no existe una legislación específica sobre nanomateriales. La investigación de este tema tiene gran actualidad ya que es necesario determinar la relación beneficio/riesgo de estos materiales para una correcta evaluación del riesgo siendo la investigación en esta área, una de las líneas prioritarias dentro del 7º Programa Marco de la Unión Europea en materia de salud.

Palabras clave: Nanopartículas, medio ambiente, toxicología

Abstract

Nanoparticles are particles which dimensions are between 1 and 100 nanometers. This kind of particles can be produced under natural circumstances such as forest fires, volcanic eruptions, etc., or can be manufactured and included in different industrial processes, something which has caused an increase in the presence of these particles in the environment.

Nanoparticles have unique physico-chemical properties which are significantly different from the same material at a bigger scale. This is the reason why it is not possible to predict its toxicity profile by extrapolation from their equivalents of bigger size.

The main aim of this research is to conduct an exhaustive study of the uses and possible toxicity mechanism of these substances in the environment and in humans, due to the absence, nowadays, of specific legislation regarding nanomaterials. This item research is a current issue because it is necessary to determine the benefit/risk balance for these materials, so we can develop a correct evaluation of the potential danger. This investigation area is one of the priorities in the Seventh Framework Programme of the European Community regarding to health matters.

Key Words: Nanoparticles, environmental, toxicology

Correspondencia

Miguel A. Capó · Dpto. de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid · Avda. Puerta de Hierro s/n · 28040 · Madrid

Introducción

Las Nanopartículas (NP), son partículas más grandes que los átomos y las moléculas. No obedecen a la química cuántica, ni a las leyes de la física clásica, poseyendo características propias. No existe una definición única de NP aunque la mayoría de autores piensan que son porciones de materia diferenciadas del medio donde se encuentran y cuya longitud, al menos en una de sus dimensiones está entre 1 y 100 nanómetros. Se producen de forma natural en caso de incendios forestales, erupciones volcánicas, etc., pero debido al desarrollo industrial y a su uso en muchos procesos industriales se ha tomado conciencia de la exposición tanto del hombre como el medio ambiente.

Una de las características de las NP es que la relación entre el número de átomos superficiales y el tamaño de la partícula es de carácter exponencial. Por ello propiedades relacionadas con la superficie, como las eléctricas, mecánicas, magnéticas, ópticas o químicas son diferentes a las de los mismos materiales a escala no nanométrica. Estas propiedades juegan un papel importante en la toxicidad de estas partículas y es trascendental conocerlas para entender, predecir y gestionar el riesgo potencial que presentan, mediante nuevos ensayos adaptados a sus propiedades.

Usos de las nanopartículas

La gran preocupación que ha despertado el uso de estas partículas en diferentes procesos industriales ha dado lugar a una nueva rama de la ciencia denominada Nanociencia, dedicada al estudio de átomos, moléculas y objetos cuyo tamaño se mide a escala nanométrica (de 1 a 100 nanómetros). La aplicación de esta nueva tecnología ha dado lugar a la nanotecnología, la cual se define como el análisis, síntesis, diseño, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas a través del control de la materia a nanoescala, así como el aprovechamiento de las propiedades de la materia a ese nivel. La nanotecnología tiene muchas aplicaciones, entre las podemos destacar:

- *Obtención de Energía:* células solares basadas en TiO_2 , almacenamiento de hidrógeno con hidruros metálicos, mejora de electrodos para pilas
- *Biomedicina:* liberación de fármacos particularmente insulina, tratamientos contra el cáncer, recubri-

mientos para implantes, agentes de contraste para diagnóstico por imagen, etc.

- *Ingeniería:* herramientas de corte, liberación controlada de herbicidas y pesticidas, sensores químicos, tamices moleculares, polímeros compuestos reforzados, aditivos para lubricantes, pigmentos, vidrios autolimpiables basados en TiO_2 , tintas magnéticas y conductoras;
- *Artículos de consumo:* materiales para el deporte, recubrimiento de vidrios, textiles, repelentes de agua y de suciedad
- *Medio ambiente:* tratamiento de aguas basados en fibras de alúmina y en procesos fotocatalíticos de TiO_2 , el cual oxida las moléculas orgánicas utilizándose como descontaminante en las emisiones de los vehículos y las industrias. También las NP de metales preciosos pueden oxidar monóxido de carbono, producto tóxico proveniente de los tubos de escape de los vehículos y transformarlo en dióxido de carbono el cual no es tóxico
- *Electrónica:* partículas magnéticas para memorias de alta densidad, circuitos electrónicos, pantallas con dispositivos de emisión basados en óxidos conductores.

El uso de nanomateriales de gran resistencia y poco peso pueden prolongar la vida útil de materiales como los plásticos y ahorrar energía, por ejemplo, los nanotubos de carbono debido a sus propiedades como su extraordinaria resistencia, propiedades eléctricas y una alta conductividad térmica le permiten su uso en electrónica, óptica y otras aplicaciones de la ciencia de los materiales.

Debido a su amplio uso, los nanomateriales han suscitado una gran preocupación por los efectos adversos que puedan tener en el ser humano y en el medio ambiente. Uno de los factores que demuestra su riesgo potencial es que aunque la cantidad de materia utilizada para un proceso nanológico es mínima, su pequeño tamaño puede ser suficiente para atravesar la piel o la barrera hematoencefálica. En contacto con el medio que les rodea lograrían tener infinidad de reacciones dependiendo del tipo, del medio (agua, aire, suelo) y condiciones atmosféricas (temperatura y humedad)¹. El efecto de las NP en dichos medios es hoy en día la gran preocupación y sería conveniente realizar estudios de evaluación de estas NP en particular sobre:

- Toxicidad de partículas y fibras provenientes de nanomateriales.
- Ciclo de vida de los nanomateriales.
- Destino de material contaminante por adsorción desde el agua.
- Biodegradabilidad y persistencia de nanomateriales basados en polímeros.
- Relanzamiento de nanomateriales tóxicos al ambiente.
- Métodos de eliminación de nanomateriales tóxicos del ambiente.
- Uso mal intencionado de los nanomateriales.

Debido a la creciente preocupación que envuelve el uso de las NP, es necesario evaluar los riesgos que suponen la aplicación de las nuevas tecnologías sobre el medio ambiente y el ser humano para manejar adecuadamente los riesgos. Así surge una nueva disciplina denominada nanotoxicología que según Oberdörster² se define como la ciencia que estudia los efectos tóxicos de las NP sobre el medio ambiente y los seres vivos.

Clasificación

A.- Nanopartículas de origen natural. Algunas son de origen biológico, como virus y bacterias y otras son de origen mineral o medioambiental como las que contiene el polvo de arena del desierto o las nieblas y humos derivados de la actividad volcánica o de los fuegos forestales.

B.- Nanopartículas antropogénicas. Son aquellas que se producen en procesos industriales como la pirolisis a la llama del negro de carbono, producción de materiales a gran escala por procedimientos a altas temperaturas (como el humo de sílice, partículas ultrafinas de óxido de titanio y metales ultrafinos), procesos de combustión (diesel, carbón), obtención de pigmentos, o en procesos domésticos (barbacoas). Las NP generadas mediante procesos de nanotecnología han sido clasificadas por la Agencia del Medioambiente en los EEUU en cuatro tipos:

1.- Nanopartículas basadas en carbono. Están formadas por un gran porcentaje de carbono, y donde suelen adoptar formas como esferas huecas, elipsoides o tubos. Los fullerenos esféricos reciben a menudo el nombre de buckyesferas y los cilíndricos el de buckytubos o nanotubos (Figura 1). Los fullerenos en medicina se utilizan fijando antibióticos específicos en su estructura para atacar bacterias resistentes y ciertas

células cancerígenas, tales como el melanoma. Los fullerenos no son muy reactivos debido a la estabilidad de los enlaces tipo grafito; entre los disolventes comunes para los fullerenos se incluyen el tolueno y el disulfuro de carbono.

2.- Nanopartículas basadas en metales.- Son aquellos nanomateriales que incluyen nanopartículas de diferentes metales entre los que destacan:

- Óxido de Bismuto.- Aumento de opacidad a los rayos X
- Óxido de cobre.- Aplicaciones catalíticas y de pro-

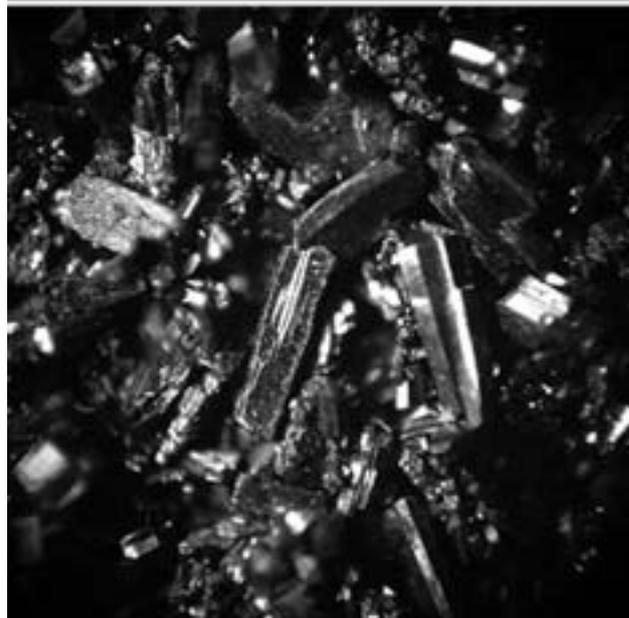
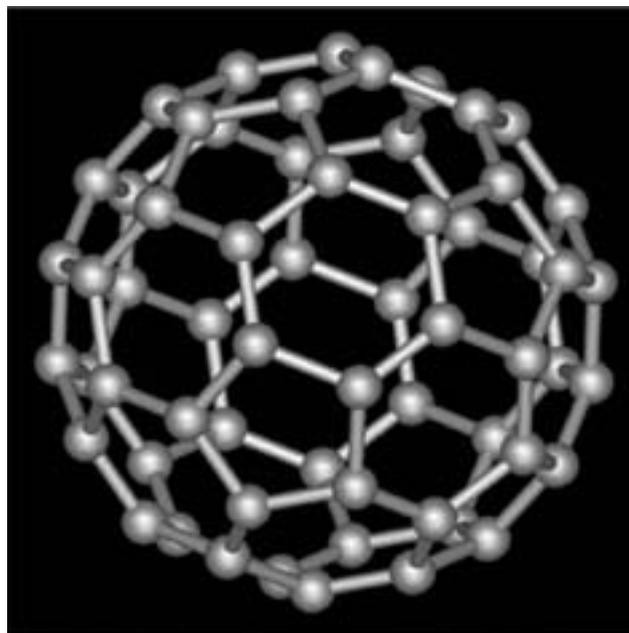


Figura 1.- Fullerenos C₆₀ y cristales de fullereno.
Fuente: Wikipedia

tección, tales como conservación de la madera o antiincrustantes marinos.

- Óxido de cobre.- Aplicaciones catalíticas y de protección, tales como conservación de la madera o antiincrustantes marinos.

- Óxido de hierro.- Utilizado en cosmética y también en la industria en aplicaciones catalíticas como la síntesis de amoníaco

- Oxido de estaño.- Ideal para aplicaciones catalíticas.

- Oxido de Aluminio.- Utilizado para recubrimientos donde la transparencia es de suma importancia. Es especialmente adecuada para su incorporación en sistemas de revestimiento, lo que eleva la resistencia a la abrasión con efectos mínimos en la claridad, brillo y propiedades físicas de los recubrimientos.

- Oxido de zinc, esta aprobado por la FDA para su uso como ingrediente activo en productos de cuidado personal.

3.- Dendrimeros.- Los dendrímeros son macromoléculas poliméricas sintéticas que pueden ser de distinta naturaleza (peptídicos, lipídicos, polisacáridicos, etc.). Estos nanomateriales, tiene la característica de ser polímeros contruidos a partir de unidades ramificadas. Su superficie tiene numerosos extremos de cadena, que se pueden adaptar para desempeñar funciones químicas específicas. Esta propiedad se podría utilizar también para la catálisis. Los polímeros dendríticos son una nueva generación de «nano-sistemas» que han despertado un gran interés, por su alto potencial como agentes formadores de vehículos de fármacos.

Además de su uso farmacológico, se utilizan como agentes de contraste, sensores para diagnóstico, detectores, electrónica molecular, agentes descontaminantes y de filtración, adhesivos, lubricantes y baterías.

4.- Compuestos.- Este tipo de nanomateriales, tienen la capacidad de combinar nanopartículas con otras similares o con materiales de mayor tamaño. Las nanopartículas, como arcilla a nanoescala, ya se están añadiendo a numerosos productos, desde piezas de automóviles a materiales de empaquetado, para mejorar sus propiedades mecánicas, térmicas, protectoras, etc.

Exposición y distribución medioambiental

La reciente publicación en " Nature Nanotechnology "sección" News and Views "3 indica tres problemas principales que deben ser resueltos en los próximos años:

- 1.- Elección de las NP para uso en experimentos biológicos y las pruebas necesarias para caracterizarlos.

- 2.- Necesidad de examinar la ruta de la captación de las NP de síntesis por los organismos en diferentes ambientes (comportamiento en la cadena alimentaria).

- 3.- La elección de los organismos y puntos críticos.

Los nanomateriales manufacturados se incorporan a los compartimentos del medio ambiente por distintas vías. Existe una exposición a nanopartículas potencialmente contaminantes a través del aire mediante su uso en procesos industriales, al agua a través de las aguas residuales por derrames o lavados, y en el suelo donde se pueden acumular por su uso en herbicidas, industria electrónica, neumáticos, pilas de combustible, y vertido de muchos otros productos, desconociéndose en que medida pueden transformarse, por lo cual es necesario estudiar su distribución en los distintos compartimentos ambientales.

Distribución atmosférica

Una de las principales interacciones del ser humano con el medio ambiente se da con el aire; de este se toma el oxígeno necesario para todas las funciones vitales y junto con el oxígeno ingresan en el organismo infinidad partículas que se encuentran suspendidas en la atmósfera.

El aire puede transportar las NP, debido a su ínfimo tamaño y mínimo peso⁴, esto aumenta su probabilidad de viajar largas distancias e interactuar con otros contaminantes generando efectos indeseables sobre el medio ambiente y la salud.

La cantidad de NP en el aire es similar en las zonas urbanas y rurales, encontrándose entre 10^6 a 10^8 NP por litro de aire. En las zonas rurales en su mayoría proceden de la oxidación de compuestos volátiles de origen biogénico o antropogénico, incluidos los aerosoles orgánicos. En las zonas urbanas, las principales son los motores diesel⁵ y los procesos de foto- oxidación.

ción. Distintas mediciones han mostrado que las concentraciones en los aerosoles de los tubos de escape de los vehículos se encontraban entre 10^4 a 10^6 partículas/cm³, teniendo la mayoría de las partículas un diámetro inferior a 50 nm. Los niveles más elevados de las NP más pequeñas se deben al tráfico rodado de alta velocidad, debido a las condiciones que se crean durante el enfriamiento y la dilución de los gases de escape.

Los factores de emisión para vehículos de gasolina van desde 1,9 a 9.9×10^{14} partículas.km⁻¹ y 2.2×10^{15} a 1.1×10^{16} partículas.km⁻¹ de combustible⁶. Estos procesos de combustión ha proporcionado una nueva motivación para la investigación de partículas en el aire⁷.

Distribución por el agua

Debido al aumento de la superficie específica y reactividad de las NP, se puede producir un aumento de su biodisponibilidad y toxicidad⁸, por ejemplo, las NP de CuO son hasta 50 veces más tóxicas que las partículas de CuO de mayor tamaño en crustáceos⁹, algas¹⁰, protozoos¹¹ y levaduras¹² y las NP de TiO₂ y Al₂O₃ fueron casi dos veces más tóxicas que sus partículas de mayor tamaño frente a nematodos¹³. Se ha descrito que en las NP de plata el efecto antibacteriano no sólo dependen de tamaño¹⁴, sino también en la forma¹⁵.

La superficie de las NP influyen en propiedades tales como estabilidad, movilidad, depósito en sistemas acuáticos, comportamiento ambiental y ecotoxicidad para las algas, plantas y hongos¹⁶. Los sedimentos deben considerarse como un importante depósito para las NP al verterse al medio acuático¹⁷ siendo los organismos bentónicos los principales receptores de las mismas¹⁸. Las NP forman agregados visibles, sugiriendo Baveye y Laba¹⁹ que la agregación puede tener implicaciones sobre su toxicidad. En estudios de ecotoxicidad se ha observado que los agregados de NP de TiO₂ son atrapados por las algas *Pseudokirchneriella subcapitata*¹⁰

La solubilidad, temperatura y el tiempo de contacto de las NP que tienen metales son factores clave en su toxicidad^{20,21,22}. Formas insolubles de metales pesados puede llegar a ser biodisponibles por contacto directo entre las bacterias y las partículas del suelo²³.

Las NP no sólo actúan como vectores de transfe-

rencia en el medio ambiente, sino que también facilitan la entrada de otros contaminantes en las células potenciando los efectos tóxicos. Así, Baun et al.²⁴ mostraron que la toxicidad de fenantreno para *Daphnia magna* se incrementó en un 60 % en la presencia de agregados C60.

Distribución terrestre

El destino de las NP en el suelo es uno de los campos de investigación medioambiental menos desarrollado, aunque se han presentado casos que señalan una posible toxicidad de las NP sobre diversas bacterias del suelo²⁵.

Actualmente se están utilizando NP de hierro elemental en procesos de descontaminación y regeneración de suelos ya que sus propiedades hacen que reaccionen eficientemente con los compuestos contaminantes del suelo degradándolos para hacerlos menos peligrosos, permitiendo una mayor eficiencia y rapidez en los procesos de descontaminación²⁶.

Mecanismos de toxicidad

Debido a su tamaño las NP tienen la propiedad de modificar las propiedades físico-químicas de la materia, observándose un aumento en su capacidad de interacción con los tejidos biológicos, lo que puede generar efectos biológicos adversos en las células vivas que de otro modo no sería posible con el mismo material de mayor tamaño.

Los mecanismos de toxicidad no han sido totalmente esclarecidos, aunque según Lanone y Boczkowski²⁷, el principal mecanismo de nanotoxicidad *in vivo* es la inducción de estrés oxidativo mediante la generación de radicales libres.

El estrés oxidativo se debe a un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de detoxificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante. Las alteraciones en este estado normal redox pueden causar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que dañan a todos los componentes de la célula, incluyendo las proteínas, los lípidos y el ADN. De hecho, Stone y Donaldson²⁸ lo sugieren como el indicador adecuado para discriminar los efectos adversos de las distintas NP a nivel celular y molecular^{29,30}.

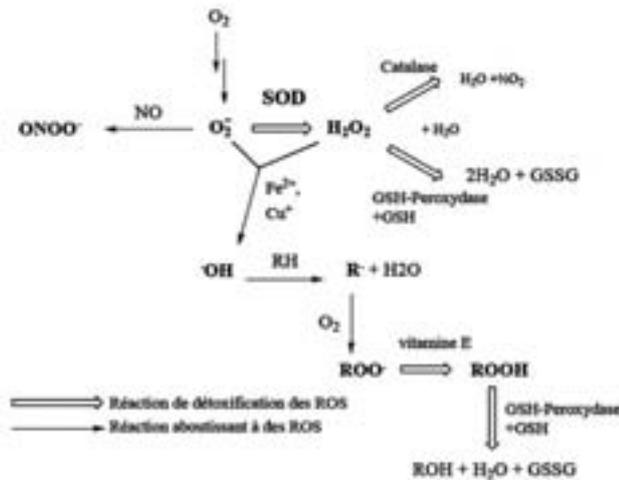


Figura 2.- Las especies reactivas del oxígeno y su sistema de detoxificación (versión simplificada). SOD: superóxido dismutasa, GSH-peroxidasa: glutatión peroxidasa. Fuente: Wikipedia

Tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, se ha observado la formación de especies reactivas de oxígeno independientemente del nanomaterial estudiado³¹. Estos efectos sólo se han observado a elevadas concentraciones por lo que algunos autores señalan la dificultad de establecer la importancia fisiológica de los mismos³². Además, el estrés oxidativo puede jugar un papel en la inducción o el aumento de la inflamación a través de la regulación de factores de transcripción sensibles al estado redox y activando quinasas³³.

Numerosos estudios *in vitro* muestran la capacidad de los nanomateriales para inducir estrés oxidativo a elevadas concentraciones y algunos indican posible genotoxicidad y respuesta inflamatoria. Por todo ello la EFSA ha considerado que para una correcta caracterización del peligro de los nanomateriales y establecer las relaciones dosis respuesta, no sólo se debe considerar la masa como unidad de medida, sino también el número de partículas y el área superficial.

Efectos tóxicos de las nanopartículas en el ser humano

Los mecanismos de toxicidad tras la exposición a las NP son complejos y dependen de la vía de exposición, dosis, respuesta del organismo, susceptibilidad y propiedades fisicoquímicas específicas de las partículas³⁴.

La absorción de las NP se produce a través de los pulmones, piel o aparato digestivo. Las propiedades de oxidoreducción en los diferentes tejidos pueden ser desde muy oxidantes, como sucede en la piel o en los pulmones, hasta muy reductoras, en el intestino esto puede afectar a los mecanismos que desencadenan el estrés oxidativo, por lo cual es necesario estudiar todos los sistemas del organismo a los que pueden llegar.

Pulmón

Los nanomateriales son inhalados dependiendo de su tamaño, forma y composición química, siendo capaces de penetrar y depositarse en los diferentes compartimentos del aparato respiratorio, en la región extra-torácica, la región traqueo-bronquial, y la región alveolar.

Las partículas ultrafinas superiores a 10 nm se depositan mayoritariamente en la región alveolar y las inferiores a 10 nm se depositan principalmente en la región extratorácica y en una menor cantidad en la región traqueo bronquial.

Una vez que las NP entran en los espacios intersticiales son captadas por las células alveolares induciendo efectos tóxicos debido a la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que da lugar a alteraciones en el ADN, e inflamación lo que desencadena fibrosis y neumoconiosis.

En un estudio de inhalación, el pulmón mostró una mayor biodisponibilidad a NP de oro tras cinco días de exposición³⁵. En otro estudio se vio que los agregados de NP de plata eran retenidos en pulmón durante un periodo de 7 días. Los principales mecanismos de deposición de NP en los pulmones son: la impactación ($PM \geq 10$ microm), sedimentación ($PM \geq 0,1$ y $PM \leq 50$ microm) y difusión (partículas ultrafinas). Una vez que las NP llegan al pulmón pueden pasar a hígado, corazón y SN en cuestión de horas.

Se ha observado que cuanto menor sea el tamaño de la NP mas amplia será su distribución y su persistencia por lo tanto mayor será su toxicidad sobre los diferentes tejidos. Estudios realizados en roedores utilizando NP de oxido de titanio y fullerenos C-60 demostraron que inducen enzimas proinflamatorias como la IL-1, TNF-alfa, y IL-6 así como la proteína quimiotactica de monocitos en los pulmones de los roedores³⁶. Esto puede dar lugar a trastornos pulmo-

nares tales como fibrosis pulmonar, neumoconiosis y asma³⁷.

Piel

Las NP pueden llegar a la piel a través del aire y por el uso de cosméticos y cremas solares que los contienen. No se han descrito efectos específicos para la salud, aunque hay estudios que sugieren que pueden penetrar a través de los folículos pilosos³⁸, donde los constituyentes de las partículas pueden disolverse en condiciones acuosas y penetrar.

No existen estudios concluyentes sobre el daño que pueden ejercer las NP a través de la piel aunque hay dos claras tendencias; autores que opinan que las NP pueden ocasionar daños cutáneos como las partículas de óxido de titanio que pueden inducir daño en el ADN y peroxidación lipídica según Hostynek³⁹ y autores que estiman que la piel intacta es una barrera efectiva⁴⁰.

Tracto gastrointestinal

Los nanomateriales pueden ser ingeridos en el tracto gastrointestinal a través de los alimentos o el agua o de forma indirecta a través de dispositivos de suministro de medicamentos⁴¹.

Hay pocos estudios sobre la absorción y disposición de nanomateriales por el tracto GI y la mayoría han demostrado que las NP se eliminan rápidamente, sugiriéndose que las células epiteliales del intestino delgado son capaces de absorber NP con tamaño inferior a 200 nm⁴²

En estudios realizados con C60 en ratas se demostró que era eliminado a las 48 horas en heces⁴³ mientras que estudios realizados con TiO₂^{44,45} indican una mayor absorción y distribución hacia el hígado. Es predecible que en caso de las NP inorgánicas insolubles (óxido de titanio, oro, etc.) debido a su masa sean más biodisponibles que sus macro equivalentes²⁹. Probablemente existan diferencias en la absorción dependiendo tanto de la química de superficie como del tamaño, por lo que son necesarios más estudios para evaluar el riesgo por esta vía.

Otros órganos

Los órganos citados anteriormente constituyen la principal vía de entrada de las NP, pero se ha demostrado que pueden afectar a otros tejidos. La identi-

cación de la citotoxicidad de las NP en celulares madre germinales de mamíferos ha despertado gran preocupación⁴⁶ En este estudio, utilizaron una línea de células con características de células madre de espermatogonias para probar la toxicidad *in vitro* de diferentes tipos de NP mostrando que de todos los materiales ensayados (Ag, MoO₃, y Al), las NP de plata eran las más tóxicas, las cuales producían una reducción de la función mitocondrial, aumento de la permeabilidad de la membrana, necrosis e inducción de apoptosis. Estos resultados son importantes ya que las NP de plata son capaces de acceder a los espermatozoides humanos a través de una variedad de productos comercializados pudiendo producir problemas de fertilidad. Existen estudios que indican que las NP de oro pueden atravesar la placenta y llegar al feto⁴⁷ lo que afectó el desarrollo del cráneo y causó la muerte de embriones.

Tras la absorción de las NP numerosos estudios han demostrado que se distribuyen al hígado, donde pueden sufrir un metabolismo de primer paso, riñones, bazo, etc.⁴⁸.

Igualmente, diferentes estudios realizados con NP de cobre han demostrado que eran retenidas en la luz gástrica reaccionando con el jugo ácido secretado por lo que se produce una disminución de H⁺ dando como resultado una alcalosis metabólica debido a que el HCO₃ generado durante la producción de ácido gástrico volverá a la circulación formándose grandes cantidades de bicarbonato de sodio, que aumentan el pH de la sangre arterial^{49,50,51,52}. La elevación del pH de la sangre da lugar a una serie de efectos compensatorios respiratorios y renales, que provocan una serie de anomalías como aumento del tamaño del glomérulo, disminución en el lumen de las cápsulas de Bowman y signos de la glomerulonefritis.

A nivel hepático se han demostrado distintos efectos en cultivos celulares⁵³. Se utilizó una línea celular de hígado de rata (BRL 3A), y se evaluó la citotoxicidad de diferentes NP de metales. Se observó una disminución significativa de los niveles de GSH, reducción del potencial de membrana mitocondrial y aumento de los niveles de ROS, sobre todo tras el tratamiento con NP de Ag, lo que sugiere que la citotoxicidad de plata (15, 100 nm) en las células hepáticas esta mediada por el estrés oxidativo.

Legislación aplicable a las nanopartículas

Las nanotecnologías han supuesto un gran avance tecnológico en todos los campos, sanidad, industria, alimentación etc., aportando grandes beneficios para consumidores, trabajadores, pacientes, industria y creación de empleo. Sin embargo las nanotecnologías pueden exponer a las personas y al medio ambiente a nuevos riesgos que deben ser convenientemente evaluados⁵⁴.

En el aspecto legislativo el reto consiste en garantizar que la sociedad pueda beneficiarse de las nuevas aplicaciones de la nanotecnología al tiempo que se mantiene un elevado nivel de seguridad.

El Reglamento REACH⁵⁵ promueve el principio «sin datos, no hay mercado». Las nanotecnologías conllevan riesgos toxicológicos nuevos, mal definidos, difíciles de someter a ensayo y de los que muy poco se sabe con respecto a su reacción inmunológica o su capacidad de reacción. Se ha demostrado que los nanotubos de carbono provocan exactamente el mismo tipo de daños que el amianto, las NP de carbono en bajas concentraciones provocan lesiones cerebrales en peces y la nanoplata antibacteriana se filtra al medio ambiente a través del agua de lavado lo que conlleva riesgos aún desconocidos⁵⁶.

Si sabemos que las nanopartículas pueden atravesar la barrera hematoencefálica, ¿cómo podemos permitir, por ejemplo, la comercialización de protectores solares cuando no podemos garantizar que hayan sido probados teniendo en cuenta la posibilidad de que estos muestren un comportamiento distinto a las cremas tradicionales?

El uso de nanotecnologías implica una intervención en ámbitos en los que nuestro conocimiento es limitado; los modelos toxicológicos tradicionales sobre la evaluación del riesgo no pueden aplicarse en este caso. Es necesario velar por una reglamentación que permita la protección del medio ambiente y de las personas ya que las NP son mucho más reactivas que las sustancias en su forma original y pueden permitir avances técnicos nuevos. Esas características constituyen al mismo tiempo el problema de las nanotecnologías, tal y como lo recoge la Comunicación Europea sobre “Aspectos regulatorios de los nanomateriales”⁵⁷.

El uso de las NP puede ser beneficioso o perjudi-

cial. Para poder elegir con conocimiento de causa, hay que evaluar los riesgos de su uso en nuevas tecnologías, conocer en qué medida una sustancia química puede ser tóxica, riesgo de contacto con la sustancia y procesos de descomposición en la naturaleza.

El reglamento REACH no contiene disposiciones que se refieran de manera explícita a las NP, las cuales entran en el ámbito de la definición de sustancia contenida en este reglamento. Si una sustancia química introducida en el mercado como sustancia en su forma macroscópica como el óxido de titanio, se introduce como nanomaterial, el expediente de registro debe de actualizarse para incorporar en él las propiedades específicas de la sustancia en cuestión. En la actualidad carecemos de normas aplicables al etiquetado de los nanomateriales, y ni siquiera existe un símbolo de advertencia establecido.

Los documentos de la Comisión Europea⁵⁸ sobre nanotecnologías consideran válidas las normas actuales, pese a que casi ninguna se adapte a los efectos de las mismas. El análisis de la Comisión se basa en una síntesis legalista y unilateral de las normas vigentes, pero éstas, en las nanotecnologías, resultan igual de eficaces que intentar recoger plancton con redes para pescar bacalao. El medio ambiente, la salud pública, consumidores y la industria saldrían beneficiados con una reglamentación específica sobre nanomateriales.

Las medidas necesarias deben incluir pruebas toxicológicas especialmente adaptadas, reglamentar la introducción de productos en el mercado y adoptar normas de etiquetado en productos de consumo. Son necesarias normas claras para proteger a las personas y al medio ambiente, pero también para que las empresas puedan asumir sus responsabilidades y evaluar el potencial de la inversión en nanotecnologías.

Las nanotecnologías constituyen un área prioritaria de la Unión Europea⁵⁹ en lo que se refiere a estudios de toxicidad y seguridad para el hombre y el medio ambiente, lo cual se ha puesto de manifiesto en el 7º Programa Marco⁶⁰. La Comisión Europea debe supervisar de cerca la aplicación del reglamento REACH para que a medida que se vaya recabando información sobre su producción y comercialización se adquieran nuevos conocimientos en relación con sus propiedades toxicológicas o fisicoquímicas, se vayan modificando las disposiciones actuales sobre todos los umbrales cuantitativos y los requisitos de información.

El análisis de las propiedades, peligros y riesgos asociados a los nanomateriales pueden exigir ensayos e información adicional, por lo tanto, a fin de determinar los peligros específicos asociados será preciso modificar las directrices vigentes sobre los ensayos con dichas NP. Sería deplorable que las nanotecnologías adquirieran mala fama para siempre por el hecho de haber tenido tanta prisa en introducirlas en el mercado, sin conocer bien sus riesgos.

Bibliografía

- 1.- Thomas K, Sayre P. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, Part I: evaluating the human health implications of exposure to nanoscale materials. *Toxicol Sci.* 2005; 87(2):316-21.
- 2.- Oberdörster G., Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113 (7): 823-839.
- 3.- Behra R. , Krug H. Nanoecotoxicology: Nanoparticles at large. *Nature Nanotechnology* 2008; 3, 253 – 254.
- 4.- Biswas, P, Wu, C. Y. Nanoparticles and the environment. A critical review paper. *J. Air Waste Ma.* 2005; 55, 708-746.
- 5.- Schneider, J., Hock N., Weimer S., Borrmann S., Kirchner U., Vogt R. , Scheer V. Nucleation particles in Diesel exhaust: Composition inferred from in-situ mass spectrometric analysis, *Environ. Sci. Technol* 2005; 39, 6153-6161.
- 6.- Kittelson DB, Watts WF, Johnson JP, Zarling D, Schauer J, Kasper A, Baltensperger U, Burtscher H. Gasoline vehicle exhaust particle sampling study; Proceedings of U.S. Department of Energy 9th 2003. Diesel Engine Emissions Reduction Conference (DEER); August 24-28, 2003b. Newport, RI
- 7.- Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W. Ultrafine particles. *Occup Environ Med* 2001; 58, 211-216.
- 8.- Nel, A; Xia, T; Madler, L; Li, N. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 2006; (311) 622-627.
- 9.- Heinlaan M, Ivask A, Blinova I, Dubourguier HC and A. Kahru. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO₂ to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus*, *Chemosphere* 2008; 71, 1308–1316
- 10.- Aruoja V., Dubourguier H.C , Kasemets K, y Kahru A. Toxicity of nanoparticles of CuO, ZnO and TiO₂ to microalgae *Pseudokirchneriella subcapitata*, *Sci. Total Environ* 2009; 407, 1461–1468.
- 11.- Mortimer M, Kasemets K, Kahru A. Toxicity of ZnO and CuO nanoparticles to ciliated protozoa *Tetrahymena thermophila*, *Toxicology* 2010; 269, 182–189.
- 12.- Kasemets K, Ivask A., Dubourguier H.-C, Kahru A. Toxicity of nanoparticles of ZnO, CuO and TiO₂ to yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Toxicol. In Vitro* 2009; 22, 1116–1122.
- 13.- Wang H, Wick R.L., Xing B. Toxicity of nanoparticulate and bulk ZnO, Al₂O₃ and TiO₂ to the nematode *Caenorhabditis elegans*, *Environ. Pollut* 2009; 157, 1171–1177.
- 14.- Morones J.R., Elechiguerra J.L, Camacho A, Holt K, Kouri J.B, Ramírez J.T., Yacaman M.J. The bactericidal effect of silver nanoparticles, *Nanotechnology* 2005; 16, 2346–2353
- 15.- Pal S., Tak Y.K , Song J.M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*, *Appl. Environ. Microbiol* 2007; 73, 1712–1720.
- 13.- Wang H, Wick R.L., Xing B. Toxicity of nanoparticulate and bulk ZnO, Al₂O₃ and TiO₂ to the nematode *Caenorhabditis elegans*, *Environ. Pollut* 2009; 157, 1171–1177.
- 14.- Morones J.R., Elechiguerra J.L, Camacho A, Holt K, Kouri J.B, Ramírez J.T., Yacaman M.J. The bactericidal effect of silver nanoparticles, *Nanotechnology* 2005; 16, 2346–2353
- 15.- Pal S., Tak Y.K , Song J.M. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*, *Appl. Environ. Microbiol* 2007; 73, 1712–1720.
- 16.- Navarro E, Baun A, Behra R, Hartmann N.B, Filser J., Miao A.-J, Quigg A, Santschi P.H., Sigg L. Environmental behavior and ecotoxicity of engineered nanoparticles to algae, plants, and fungi, *Ecotoxicology* 2008; 17, 372–386
- 17.- Baun A, Hartmann N.B, Grieger K, Kusk K.O. Ecotoxicity of engineered nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing, *Ecotoxicology* 2008; 17, 387–395.
- 18.- Christian P, von der Kammer F, Baalousha M, Hofmann T. Nanoparticles: structure, properties, preparation and behaviour in environmental media. *Ecotoxicology* 2008; 17, 326–343
- 19.- Baveye P, Laba M. Aggregation and toxicology of titanium dioxide nanoparticles, *Environ. Health Perspect* 2008; 116, A152–A153
- 20.- Brunner T.J, Wick P, Manser P, Spohn P., Grass R.N, Limbach L.K , Bruinink A, Stark W.J. In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility, *Environ. Sci. Technol* 2006; 40, 4374–4381
- 21.- Franklin N, Rogers N, Apte S, Batley G, Gadd G, Casey P. Comparative toxicity of nanoparticulate ZnO, bulk ZnO, and ZnCl₂ to a freshwater microalgae (*Pseudokirchneriella subcapitata*): the importance of particle solubility. *Environ. Sci. Technol* 2007; 41, 8484-8490

- 22.- Kahru A, Dubourguier H.C., Blinova I, Ivask A, Kasemets K. Biotests and biosensors for ecotoxicology of metal oxide nanoparticles: a minireview, *Sensors* 2008; 8, 5153–5170
- 23.- Kahru A, Ivask A, Kasemets K, Põllumaa L, Kurvet I, Francois M, Dubourguier H.C. Biotests and biosensors in ecotoxicological risk assessment of field soils polluted with zinc, lead and cadmium, *Environ. Toxicol. Chem* 2005; 24, 2973–2982.
- 24.- Baun A, Sørensen S.N., Rasmussen R.F, Hartmann N.B., Koch C.B. Toxicity and bioaccumulation of xenobiotic organic compounds in the presence of aqueous suspensions of aggregates of nano-C60, *Aquat. Toxicol* 2008; 86, 379–387.
- 25.- Wan, J., Zheng, Z. and Tokunaga, T.K. Natural abundance and mobile fractions of nanoparticles in soils. *Fundamental and Exploratory Research Program*. 2005; Earth Science Division. Research Summaries; 39
- 26.- Zhang W. Nanoscale iron particles for environmental remediation: an overview. *J. Nanopart Res* 2003; 5:323–332
- 27.- Lanone, S. and Boczkowski, J. Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms. *Current Molecular Medicine* 2006; 6: 651-663.
- 28.- Stone, V. y Donaldson, K. Nanotoxicology. Signs of stress. *Nature Nanotechnology* 2006; 1: 23-24.
- 29.- FSAI. Food Safety Authority of Ireland. The Relevance for Food Safety of Applications of Nanotechnology in the Food and Feed Industries. *Food Additives, Chemical Contaminants & Residues*, 2008; Dublin
- 30.- Xia, T., Kovoichich, M., Brant, J., Hotze, M., Sempf, J., Oberley, T., Sioutas, C., Yeh, J.I., Wiesner, M.R. y Nel, A.E. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano letters* 2006; 6:1794-1807.
- 31.- EFSA. European Food Safety Authority. The Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety. Question No EFSA-Q-2007-124a. *The EFSA Journal* 2009; 958: 1-39.
- 32.- Lewinski, N., Colvin, V. y Drezek, R. Cytotoxicity of nanoparticles. *Small* 2008; 4 (1): 26-49.
- 33.- Aillon, K.L., Xie, Y., El-Gendy, N., Berkland, C.J. y Forrest, M.L. Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009; 61: 457-466.
- 34.- Hoet, P.H.M., Brüske-Hohlfeld, I. and Salata, O.V. Nanoparticles -Known and Unknown Risks. *Journal of Nanobiotechnology* 2004; 2 (12): 1-15.
- 35.- Yu, L.E., Lanry Yung, L., Ong, C., Tan, Y., Balasubramaniam, K.S., Hartono, D., Shui, G., Wenk, M.R. and Ong, W. Translocation and effects of gold nanoparticles after inhalation exposure in rats. *Nanotoxicology* 2007; 1(3): 235-242
- 36.- Park, E., Kim, H., Kim, Y., Yi, J., Choi K. and Park, K. Carbon fullerenes (C60s) can induce inflammatory responses in the lung of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010; 244 (2): 226-233
- 37.- Li, J.J., Muralikrishnan, S., Ng, C.T., Yung, L.Y. and Bay, B.H. Nanoparticle-induced pulmonary toxicity. *Exp. Biol. Med* 2010; 235 (9):1025-33.
- 38.- Nohynek, G.J., Ladeemann, J., Ribaud, C. and Roberts, MS. Grey goo on the skin?. *Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. Crit. Rev. Toxicol* 2007; 37: 251-277
- 39.- Hostynek, JJ. Factors Determining Percutaneous Metal Absorption. *Food And Chemical Toxicology* 2003; 41(3): 327–345.
- 40.- Stern, S.T. and McNeil, S.E. Nanotechnology safety concerns revisited. *Toxicol. Sci* 2008; 101 (1): 4-21
- 41.- El-Ansary, A. and Al-Daihan S. On the Toxicity of Therapeutically Used Nanoparticles: An Overview. *J. Toxicology* 2009; Volume 2009, Article ID 754810, doi:10.1155/2009/754810
- 42.- Yani, P., Halbert, G.W., Langridge, J. and Florence, A.T. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J. Pharm. Pharmacol* 1990; 42: 821-826
- 43.- Yamago, S., Tokuyama, H., Nakamura, E., Kikuchi K., Kananishi S., Sueki K. In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: ¹⁴C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. *Chem Biol* 1995; 2:385–389
- 44.- Kreyling W, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J. Toxicol. Environ. Health* 2002; 65A:1513-1530.
- 45.- Semmler M, Seitz J, Erbe F, Mayer P, Heyder J, Oberdörster G, et al. Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal. Toxicol* 2004; 16:453-459
- 46.- Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager JJ, Hofmann M-C. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicological Sciences* 2005; 88 (2):412–419.
- 47.- Vega-Villa KR, Takemoto JK, Yáñez JA, Remsberg CM, Forrest ML, Davies NM. Clinical toxicities of nanocarrier systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008; 60 (8):929–938.
- 48.- Hagens WI, Oomen AG, de Jong WH, Cassee FR, Sips AJAM. What do we (need to) know about the kinetic properties

- of nanoparticles in the body?. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2007; 49(3):217–229.
- 49.- Galla JH. Metabolic alkalosis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11(2):369–375.
- 50.- Williams AJ. ABC of oxygen. Assessing and interpreting arterial blood gases and acid-base balance. *British Medical Journal* 1998; 317(7167):1213–1216.
- 51.- Tao TY, Liu F, Klomp L, Wijmenga C, Gitlin JD. The copper toxicosis gene product Murr 1 directly interacts with the Wilson disease protein. *The Journal of Biological Chemistry* 2003; 278(43):41593–41596
- 52.- Meng H, Chen Z, Xing G, et al. Ultrahigh reactivity provokes nanotoxicity: explanation of oral toxicity of nano-copper particles. *Toxicology Letters* 2007; 175 (1–3):102–110.
- 53.- Hussein, SM., Hess, KL., Gearhart JM., Geiss KT, Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol in Vitro* 2005; 19: 975-983
- 54.- Kahru A, Dubourguier HC. From ecotoxicology to nanoecotoxicology. *Toxicology* 2010; 269(2-3):105-19.
- 55.- Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Preparados Químicos, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) nº 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) nº 1488/94 de la Comisión así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 2006, L396
- 56.- Helland A, Wick P, Koehler A, Schmid K, Som C. Reviewing the Environmental and Human Health Knowledge Base of Carbon Nanotubes. *Environ Health Perspect* 2007; 115(8): 1125-1131
- 57.- European Commission Communications, “Regulatory aspects of nanomaterials”. COM (2008) 366 final of 17.6.2008
- 58.- Commisision of the European Communities. Commission recommendation fo 07/02/2008 on a code of conduct for responsible nanosciences and nanotechnologies research. (COM) 2008 424 final
- 59.- Gutierrez-Praena D., Jos A., Pichardo S., Puerto M., Sanchez-Granados E., Grilo A. y Camean A.M. Nuevos riesgos tóxicos por exposición a nanoparticulas. *Rev. Toxicol* 2009; 26: 87-92
- 60.- EuroNanoForum 2009. Nanotechnology for Sustainable Economy. European and International Forum of Nanotechnology. Conclusions. Praga. 2-5 de Junio de 2009. European Research Area. European Commission



El valor de la producció i la productivitat del sistema hospitalari a les Illes Balears: una aproximació

J. Mateu Sbert¹, J. M. Vicens Gómez¹, L. Carretero Alcántara², J. Llobera Cànaves¹

1- Direcció General d'Avaluació i Acreditació. Conselleria de Salut i Consum
2- Hospital Universitari Son Espases. Conselleria de Salut i Consum

Resum

Es quantifiquen els recursos hospitalaris (del treball i materials) i el valor de la seva producció, a partir de l'agregació de 29 indicadors corresponents a les àrees de salut, pel període 1997-2007 i per comunitats autònomes. El valor de la producció es concep com el volum d'activitat hospitalària ponderada per la seva qualitat. Els resultats obtinguts mostren com pel període 1997-2007, les Illes Balears va ser la regió amb un augment més intens del valor de la producció hospitalària i l'any 2007 s'ha situat un 6% per damunt de la mitjana estatal en termes per càpita. La productivitat, calculada a partir de comparar la producció amb el factor treball i el factor de recursos materials, a les Illes Balears ha estat inferior que la mitjana estatal

Palabras clave: valor de la producció hospitalària, productivitat, Illes Balears

Resumen

Se cuantifican los recursos hospitalarios (del trabajo y materiales) y el valor de su producción, a partir de la agregación de 29 indicadores correspondientes a las áreas de salud, para el período 1997-2007 y por comunidades autónomas. El valor de la producción se concibe como el volumen de actividad hospitalaria ponderada por su calidad. Los resultados obtenidos muestran como para el período 1997-2007, las Illes Balears fue la región con un aumento más intenso del valor de la producción hospitalaria y en el año 2007 se ha situado un 6% por encima de la media estatal en términos per cápita. La productividad, calculada a partir de comparar la producción con el factor trabajo y el factor de recursos materiales, en las Illes Balears ha sido inferior a la media estatal.

Palabras clave: valor de la producción hospitalaria, productividad, Illes Balears

Abstract

The hospital resources, in terms of work and material, as well as their production value are quantified among the health areas of autonomous communities by adding 29 indicators. For the period: 1997-2007. The production value is conceived as the volume of hospital activity weighted by its quality. The results obtained show that for the period 1997-2007, the Balearic Islands was the region with the highest increase of the hospital production value. Moreover, in 2007, the Balearic Islands reached a 6% of hospital production value over the Spanish average in terms per capita. Productivity is calculated from the comparison between the production, the working and the material resources factor. This has been lower than the spanish average in the Balearic Islands.

Key Words: hospital production value, productivity, Balearic Islands

Correspondencia

Josep Mateu Sbert - Direccio General de Salut Publica i Participacio - Carrer de Jesus 38A, 07010, Palma - jmateu@dgsanita.caib.es

Introducció

La sanitat és un dels sectors econòmics més importants a qualsevol país desenvolupat. A Espanya, la despesa sanitària, pública i privada, suposa al voltant d'un 9% del PIB i ha crescut de forma notable durant les darreres dècades¹.

La major freqüentació, una població cada vegada més nombrosa i envellida, així com la demanda d'una millor qualitat assistencial, ha obligat a incorporar més recursos, tant humans com d'equipament i tecnologia²⁻³.

El fort pes polític de la sanitat, considerada l'àrea del sector públic més valorada pels ciutadans⁴, i les majors interferències polítiques en les decisions de planificació sanitària a Espanya, han pogut generar igualment una tendència a l'increment de capacitat instal·lada i a l'augment de recursos humans i tecnològics, amb el corresponent impacte en l'activitat.

Aquests canvis s'han observat sobretot en el sistema hospitalari, on s'hi executa el 54% de la despesa sanitària total i on es cobreix l'atenció més especialitzada dels pacients⁵.

El sistema hospitalari, es pot entendre com un procés productiu de salut, que utilitza uns recursos -o inputs- per obtenir uns determinats resultats -o outputs-. Els recursos que emprats bàsicament són professionals, tecnologia i equipament que permeten fer una activitat (hospitalitzacions, consultes, cirurgia, urgències, ...) que es dur a terme amb una determinada qualitat (tant tècnica com percebuda per l'usuari).

A Espanya es disposa de sistemes d'informació sanitària on s'hi engloben una gran varietat d'indicadors de salut per comunitats autònomes. Aquests indicadors proporcionen informació sobre la magnitud de molts de determinants i resultats en salut al llarg del temps, i la seva agregació permet quantificar de manera sintètica els recursos (professionals, tecnologia i equipaments) i la producció (activitat i qualitat) que es genera en el procés productiu del sistema hospitalari.

La productivitat és, precisament, la mesura que relaciona la producció obtinguda pel sistema i els recursos que n'empra. La productivitat varia al llarg del temps i per cada unitat productiva o sistema. En els sistemes hospitalaris de les comunitats autònomes, les polítiques dutes a terme han estat divergents, sobretot des de la culminació del procés de transferència de les competències en salut, completades a finals de l'any 2001.

Les Illes Balears no han estat una excepció, ja que destaquen sobre la resta de regions per disposar d'una de les més àmplies xarxes hospitalàries d'aguts en relació amb l'Estat, tant pública com privada, i per dur a terme un volum més elevat d'activitat⁶.

Dins aquest context, els objectius són comparar la producció i la productivitat hospitalària de les Illes Balears respecte a la resta de comunitats autònomes, a partir de la construcció d'uns indicadors sintètics que quantifiquin els recursos emprats (el volum de treballadors i l'equipament i la tecnologia) i la producció hospitalària en termes d'activitat i qualitat, per les 17 comunitats autònomes i durant el període 1997-2007.

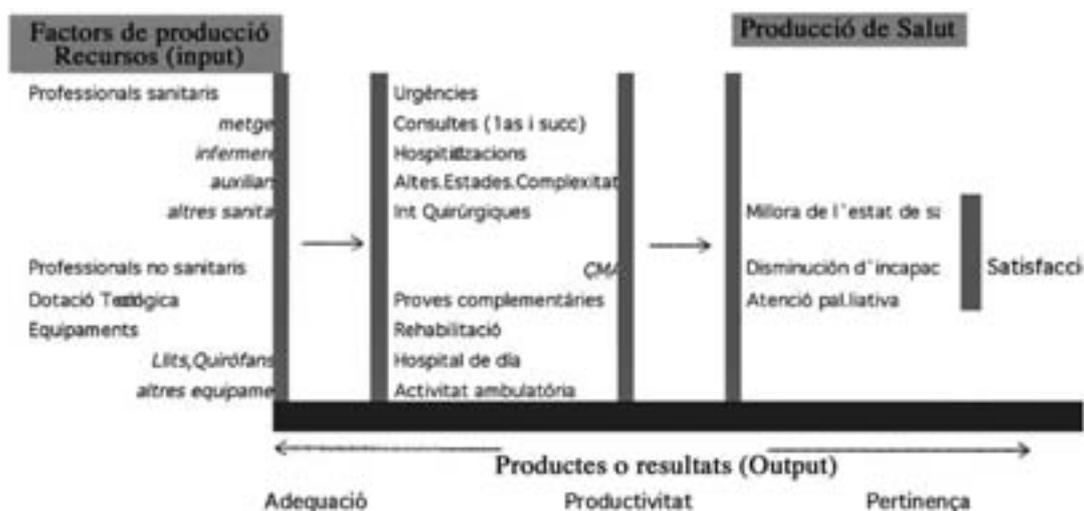


Figura 1 Procés de producció de la salut. Font: elaboració pròpia

El treball s'estructura de la següent manera. Després d'aquesta introducció, en el segon apartat s'exposa la informació quantitativa que s'ha utilitzat per construir els indicadors sintètics i els mètodes que s'han fet servir per obtenir-los. En el tercer apartat, s'exposen els resultats dels indicadors construïts, tot comparant les Illes Balears amb la resta de comunitats autònomes i la seva evolució al llarg del període 1997-2007.

A més s'avaluen les productivitats que es deriven de la comparació del valor de la producció i els recursos emprats. Finalment, al quart apartat s'exposen les principals conclusions.

Les dades, l'obtenció dels inputs i outputs i el mesurament de la productivitat

Les dades

Les dades utilitzades en aquest estudi provenen dels sistemes d'informació del MSiPS (Ministeri de Salut i Política Social), entre aquests l'estadística SIESCRI ("Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado") i els "Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud", així com també altres bases de dades, com les de l'àrea de salut i demogràfica de l'INE (Institut Nacional d'Estadística).

S'han considerat un ampli espectre d'indicadors parcials reconeguts i representatius de la qualitat, l'activitat, la capacitat instal·lada a l'hospital, la tecnologia i el treball. S'han utilitzat 29 indicadors per cada una de les 17 comunitats autònomes durant el període de 11 anys comprés entre el 1997 i el 2007 (que fan un total de més de 5.000 dades).

L'obtenció dels recursos i del valor de la producció

Seguint l'esquema de la Figura 1, els indicadors s'han agregat en àrees conceptualment homogènies, fins a obtenir 3 indicadors sintètics. Per una banda, els dos indicadors de recursos considerats en el procés de producció de salut són els de recursos materials – que resumeix la informació sobre la capacitat instal·lada i la tecnologia hospitalària- i l'indicador sintètic del treball, relatiu al nombre i al cost dels diferents professionals sanitaris (metges, infermeres i tècnics en cures) que intervenen en el procés.

Per l'altra, els resultats d'activitat, qualitat tècnica i percebuda s'han sintetitzat amb un única indicador,

anomenat "valor de la producció hospitalària" i que representa la producció hospitalària de qualitat que ofereix el sistema hospitalari.

A diferència d'altres sectors, el mesurament de la producció hospitalària és més complexa que la simple agregació d'activitat. S'han de tenir en compte factors relacionats amb la qualitat de l'atenció, i per tant amb els resultats d'aquesta en salut, i amb la necessitat de l'activitat realitzada.

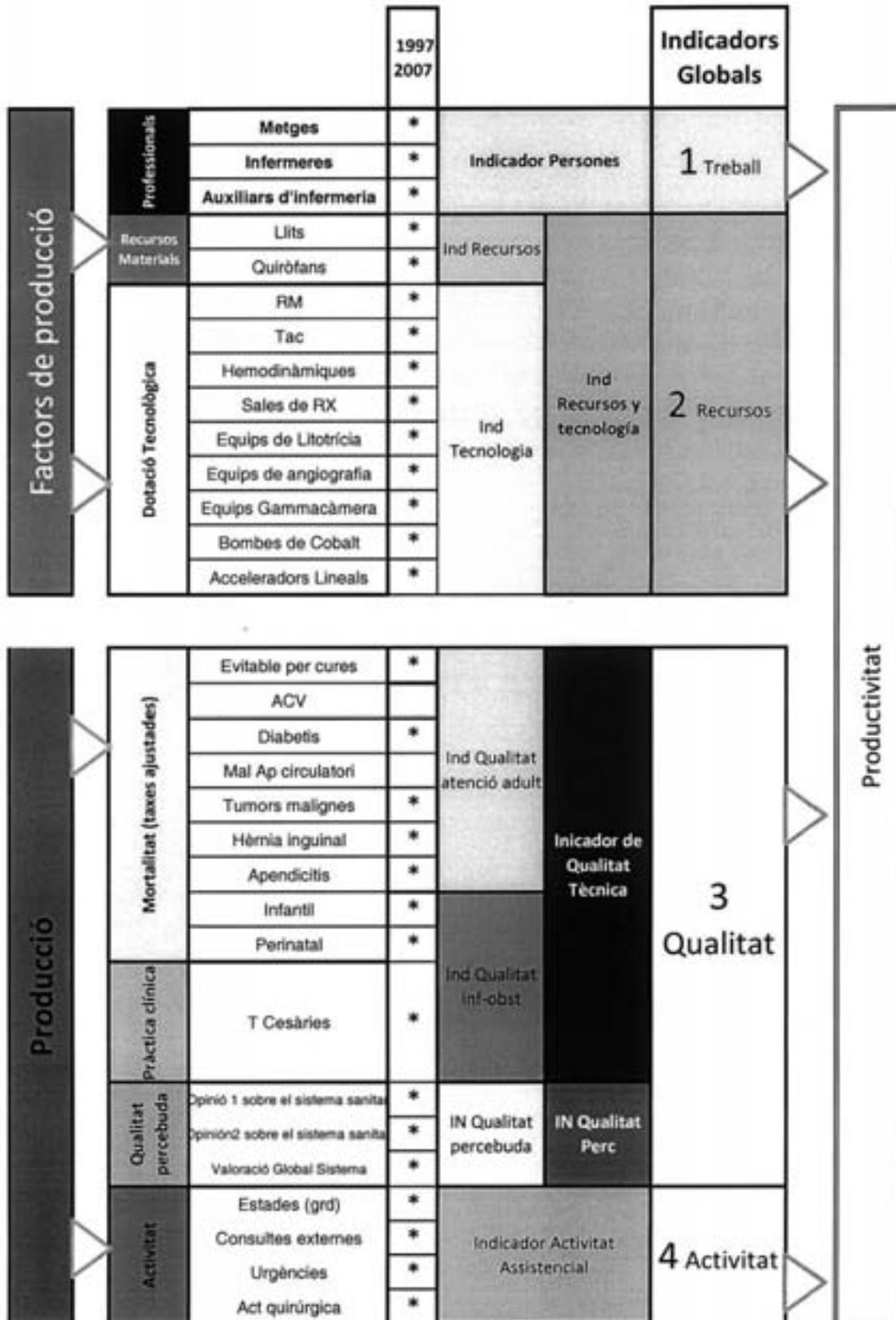
El valor de la producció hospitalària o valor de l'output generat pels centres hospitalaris de cada regió s'ha obtingut a partir de ponderar el volum d'activitat per la seva qualitat. S'entén que el valor de la producció és en realitat el producte de dos factors: l'activitat i la qualitat. Així, si un d'aquests factors té valor nul, el valor de la producció serà també nul. En definitiva, no es tracta de mesurar només la quantitat d'activitat, sinó també amb quina qualitat es fa.

L'indicador d'activitat està format per les consultes, urgències, estades i cirurgia. La qualitat es mesura a partir de la qualitat percebuda, la qualitat infant-obs-tètrica –format per la mortalitat infantil, mortalitat perinatal i taxa de cessàrees- i l'indicador de qualitat en l'atenció -composat per indicadors parcials de mortalitat evitable per cures per una banda i per l'altra indicadors de qualitat per les principals causes de mort (aparell respiratori, circulatori i tumors) i per a processos de baixa de mortalitat (apendicitis i hèrnia inguinal).

En segon lloc, pel que fa als recursos o inputs, l'indicador del treball s'ha construït a partir de considerar el nombre de metges, infermeres i tècnics en cures, per habitant, tot ponderant-los d'acord amb el cost mitjà estandarditzat de cada un dels col·lectius.

Per construir l'indicador de recursos materials, s'han combinat l'indicador de capacitat instal·lada -compost pels indicadors parcials de nombre de llits i nombre de quiròfans a l'hospital- i l'associat amb l'alta tecnologia -compost per ressonància magnètica (RM), tomografia axial computadoritzada (TAC), hemodinàmiques, sales de raig X (RX), equips de litotricia, d'angiografia, gammacàmera, bombes de cobalt i acceleradors lineals.

A l'Annex s'explica com s'han construït i obtingut els indicadors sintètics de producció hospitalària, de recursos materials i de treball.



Font: elaboració pròpia

Figura 2 L'agrupament dels indicadors

Aproximació al mesurament de la productivitat

Pel que fa al mesurament de la productivitat, s’ha de tenir en compte que aquesta es refereix a la rati entre la producció i els recursos utilitzats⁷. El concepte de productivitat utilitzat en aquest article s’il·lustra a la Figura 3, en el que a partir dels factors treball i material s’obté la producció hospitalària. Es quantifica, d’aquesta manera, la productivitat del treball i la del factor material.



Figura 3 El valor de la producció hospitalària per càpita a les comunitats autònomes

Mesurar la productivitat és una tasca complexa. Cal tenir en compte que la informació disponible, a vegades escassa, pot ser tractada a partir de diferents mètodes i, per tant, els resultats obtinguts a partir d’una o altra tècnica poden divergir⁸.

A més, en l’àmbit públic, dins el qual el sector sanitari és el majoritari, l’avaluació de la productivitat resulta més difícil, ja que els objectius públics són més complexos i difusos⁹.

Resultats

Els resultats obtinguts a partir dels indicadors sintètics mostren com el valor de la producció hospitalària per càpita a les Illes Balears l’any 2007, entesa com el volum d’activitat ponderada per la seva qualitat, va ser un 6% més alta que la mitjana estatal. La comunitat autònoma amb un valor de producció hospitalària per habitant més elevada va ser Navarra, amb un 78% més que la mitjana estatal i la més reduïda va ser Canàries amb un 55% menys.

La major producció hospitalària, pública i privada, a les Illes Balears és fruit tant d’un més gran volum

	Valor de la producció	Treball	Recursos Materials	Productivitat Treball	Productivitat dels Recursos Materials
ANDALUSSIA	56	82	57	68	99
ARAGÓ	129	119	108	109	120
ASTURIÉS	150	107	116	140	129
BALEARS	106	122	151	87	70
CANÀRIES	45	98	115	48	39
CANTÀBRIA	140	108	101	129	139
CAST LEÓN	111	95	96	117	116
CAST-LA MCH	95	92	42	104	200
CATALUNYA	122	105	119	116	103
VALÈNCIA	73	85	76	85	96
EXTREMADUR	86	91	105	95	82
GALICIA	112	98	128	115	88
MADRID	98	104	134	94	73
MÚRCIA	82	94	56	88	147
NAVARRA	178	131	188	136	94
PAIS BASC	131	87	137	150	96
LA RIOJA	81	96	89	84	91
ESPANYA	100	100	100	100	100

Font: elaboració pròpia

Quadre 1. Valor de la producció, factor treball i de recursos materials i productivitats obtingudes. Any 2007, Espanya = 100.

d’activitat que a la resta de l’Estat (d’un 3,6% superior) com d’un índex de qualitat també lleugerament més alt (2,7% més alt que a Espanya).

Pel que fa als recursos, l’indicador que mesura el treball al sector hospitalari per habitant mostra com les Illes Balears és la segona comunitat autònoma amb un col·lectiu de professionals més nombrós, amb un 22% més que la resta de l’Estat, només superat per Navarra en que l’indicador del treball se situa un 33% per damunt d’Espanya.

Pel que fa als recursos materials, s’observa com les Illes Balears és també la segona comunitat autònoma amb més dotació material per habitant (mesurat conjuntament de la capacitat física instal·lada i la tecnologia), per darrera també de Navarra.

El Quadre 1 resumeix els resultats obtinguts per comunitats autònomes dels 3 indicadors sintètics construïts (valor de la producció, factor treball i factor recursos materials) i observats en forma d’índex 100, així com també les productivitats del treball i dels recursos materials obtingudes. Proporcionalment, les Illes Balears disposen de més recursos que la mitjana espanyola per dur a terme la producció. Per tant, la productivitat que, com s’ha comentat, s’obté a partir de relacionar la producció amb els recursos, l’any 2007 a les Illes Balears va ser inferior a la de l’Estat -un 13% per davall de la mitjana espanyola pel que fa a la productivitat parcial del treball, i un 30% per davall per la de recursos materials. D’acord amb la metodologia emprada i les dades que s’han fet servir de fonts oficials, Canàries és la comunitat autònoma amb una productivitat tant

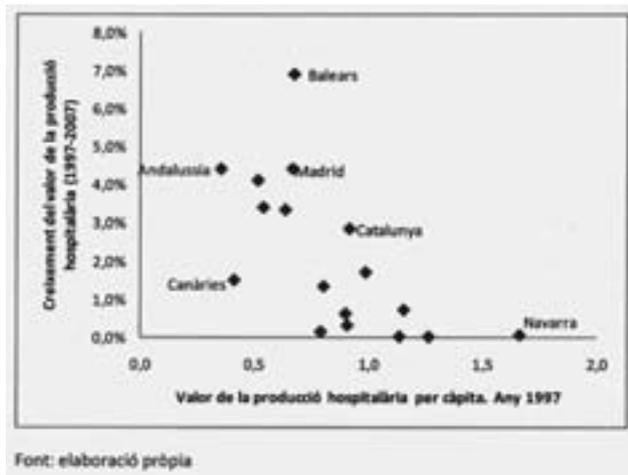


Figura 4. Convergència en producció hospitalària entre Comunitats Autònomes. Període 1997-2007

del treball com de recursos materials més baixa, mentre que el País Basc presenta la productivitat més elevada del treball i Castella la Manxa la material.

Evolució durant el període 1997-2007

Quant a l'evolució del valor de la producció hospitalària al llarg del període 1997-2007, mesurada com la quantitat d'activitat ponderada per la qualitat, ha experimentat a la comunitat autònoma de les Illes Balears el major creixement de totes les comunitats autònomes, en augmentar un 6,2% de mitjana anual, quan al conjunt de l'Estat l'augment ha esdevingut del 2,2%.

De fet, s'observa com en general les comunitats autònomes amb menor valor de la producció hospitalària l'any 1997 han convergit cap a les comunitats autònomes amb major producció, tot presentat uns increments més elevats que la resta. L'augment del valor de la producció hospitalària a les Illes Balears ha estat provocat pel creixement de l'activitat hospitalària -del 2% de mitjana anual- però especialment per la millora de la qualitat, que ha crescut a un ritme mitjà del 4,1% anual. A Espanya, els augments han estat més moderats que a les Balears, amb un creixement de l'activitat de l'1,2%, lleugerament superior a la millora de la qualitat quantificada en l'1%.

Per períodes, l'impuls de la producció hospitalària va ser més intens durant el període 2002-2007, després de transferir les competències a les 9 comunitats autònomes que encara no havien estat transferides, entre les quals les Balears.

Balears			
	1998-2001	2002-2007	1998-2007
creixement del valor de la producció (%)	2,9%	8,4%	6,2%
del qual			
activitat (%)	2,1%	2,0%	2,0%
qualitat (%)	0,9%	6,3%	4,1%
creixement dels recursos (%)			
material (%)	2,7%	1,0%	1,7%
treball (%)	4,9%	7,6%	6,5%
Espanya			
	1998-2001	2002-2007	1998-2007
creixement del valor de la producció (%)	0,7%	3,1%	2,2%
del qual			
activitat (%)	0,8%	1,4%	1,2%
qualitat (%)	-0,1%	1,7%	1,0%
creixement dels recursos (%)			
material (%)	1,5%	1,0%	1,2%
treball (%)	2,7%	4,0%	3,5%

Quadre 2. Comptabilitat de creixement del valor de la producció, del factor treball i del factor capital. Balears i Espanya. Període 1998-2007

Durant el període 2002-2007, a les Illes Balears el valor de la producció hospitalària ha crescut un 8,4%, mentre que durant l'interval 1998-2001 ho va fer en el 2,9%. La notable millora de la qualitat, amb un creixement del 6,3%, explica fonamentalment l'augment de la producció entre 2002 i 2007.

Pel que fa als recursos, el factor treball va créixer a un ritme notablement més intens que el material. Així, entre 1998 i 2007, el volum de treballadors creixé cada any de mitjana un 6,5% a les Illes Balears (un 3,5% a Espanya) i el factor material (físic i tecnològic) ho va fer a l'1,7% (un 1,2% a Espanya).

Per períodes, tant a les Illes Balears com a Espanya, el ritme de creixement dels recursos materials va disminuir durant el període 2002-2007 respecte el de 1998-2001 i, en canvi, el del factor treball es va accelerar. L'evolució de les productivitats material i del treball ha estat divergent al llarg del període 1997-2007.



Figura 5. Índex d'Estada Mitjana Ajustada (IEMA). Any 2008

Mentre que la productivitat material ha crescut un 52,9% a les Balears (un 10,8% a Espanya), la productivitat de treball ha disminuït un 4,5% (un 12,0% a Espanya). Comparar producció i recursos a l'àmbit de la sanitat sempre és una tasca complexa. S'han de tenir en compte no només les xifres brutes d'activitat, sinó les ponderacions que se li han d'aplicar, d'acord amb l'anàlisi de l'eficiència d'aquesta activitat bruta i la necessitat o la pertinència de dur-la a terme.

Un exemple és analitzar si les estades hospitalàries són necessàries o no. Un indicador que aporta informació sobre l'eficiència en l'ús de l'estada és l'índex d'estada mitjana ajustada (IEMA), que informa sobre el funcionament, en igualtat de casuística, d'una determinada unitat estudiada amb l'estàndard. Un índex inferior a 1 significa un funcionament més eficient de la unitat respecte a l'estàndard, per a la mateixa casuística. Les comunitats autònomes amb IEMA més gran a 1 tenen la seva activitat d'estades sobrevalorada, i les que tenen un IEMA inferior a 1 està infravalorada.

Un anàlisi semblant hauria de fer-se amb l'activitat de consultes i urgències, però els sistemes d'informació hospitalària actual no són capaços de discriminar l'eficiència en aquests àmbits de la mateixa manera que en la hospitalització.

Una altra discussió és sobre la necessitat o no de l'activitat realitzada. Per exemple, una intervenció d'apendicitis innecessària, és producció hospitalària? No ho hauria de ser. No suposa una millora en la salut, sinó més aviat el contrari. La ponderació introduïda per indicadors de qualitat tracta de suplir les carències actuals dels sistemes d'informació en aquesta direcció.

Així mateix, una altra cas en que hi pot haver divergència entre més activitat i més salut és quan es disposa d'una planta hospitalària sobredimensionada. En aquest cas la planta, sens dubte, produeix més activitat però és molt dubtós que produeixi més salut.

Conclusions

S'ha quantificat el valor de la producció hospitalària, entesa com el volum d'activitat ponderada per la seva qualitat, i els recursos de treball i materials necessaris per obtenir-la, a partir de l'agregació d'una gran varietat d'indicadors de salut, per les diferents comunitats autònomes. També s'ha calculat la pro-

ductivitat del treball i material del sistema hospitalari.

Els resultats mostren com l'any 2007 el valor de la producció hospitalària per càpita a les Illes Balears va ser un 6% més alta que la mitjana estatal, fruit tant d'un major volum d'activitat com d'una millor qualitat.

Pel que fa els recursos de producció, s'observa com les Illes Balears és la segona comunitat autònoma tant amb més volum de professionals per càpita i per llit com amb més equipament i tecnologia.

Quant a l'evolució del valor de la producció hospitalària al llarg del període 1997-2007, el major creixement de totes les comunitats autònomes s'ha donat a les Illes Balears, en augmentar un 6,2%, impulsada sobretot per la millora de la qualitat. Per períodes, l'impuls mitjà anual va ser més intens entre els anys 2002 i 2007, més que no pas entre 1998 i 2001.

Pel que fa al creixement dels recursos, el factor treball va augmentar a un ritme notablement més intens que el factor material, especialment durant el període 2002-2007.

La productivitat del treball i dels recursos materials durant l'any 2007 ha estat inferior a la mitjana estatal, tot i que al llarg del període 1997-2007 la productivitat material va augmentar per damunt de la resta d'Espanya i la productivitat del treball disminuï menys intensament.

Els canvis organitzatius, després d'una etapa post-transferencial d'increment dels recursos (hospitals i professionals) s'hauran de traduir en millores de la relació "recursos utilitzats" i resultats en salut. S'obri aquí un camí cap a l'eficiència.

Annex

L'indicador del valor de la producció hospitalària o valor de l'output ($VO_{i,t}$) generat pels centres hospitalaris de cada regió s'ha obtingut a partir de ponderar el volum d'activitat ($A_{i,t}$) per la seva qualitat ($Q_{i,t}$). Formalment, s'obté per cada comunitat autònoma i i per cada període temporal t a partir del producte entre activitat i qualitat:

$$VO_{i,t} = Q_{i,t} \cdot A_{i,t}$$

Les mesures d'activitat hospitalària ($A_{i,t}$) s'han calculat agregant els distints actes d'activitat hospitalària (principalment consultes, urgències, estades i cirurgia) ajustats pel nombre d'unitats ponderades assistencials (UPAs). Aquestes ponderacions són 1 per les estades, 0,25 les consultes, 0,3 les urgències i 1, 5 l'activitat quirúrgica de cirurgia major ambulatoria. Altres treballs, també utilitzen ponderacions similars a les utilitzades en aquest document¹⁰⁻¹¹.

Les estades prèviament s'han ponderat per la seva complexitat, mesurada a partir dels grups relacionats amb el diagnòstic (GRD) per cada comunitat autònoma.

$$I_{i,t} = \left(\frac{\sum x_{i,t,j}}{\sum x_{j,t,j}} \right) \left(\frac{x_{\max,i,t} - x_{i,t,j}}{x_{\max,i,t} - x_{\min,i,t}} \right)$$

Pel que fa a la qualitat ($Q_{i,t}$), s'ha obtingut a partir de considerar la qualitat percebuda ($Q_{1,i,t}$), la qualitat infant-obstètrica ($Q_{2,i,t}$) i per l'altra la qualitat en l'atenció ($Q_{3,i,t}$).

Pel que fa a la qualitat percebuda, es mesura a partir de la valoració per part dels ciutadans del sistema sanitari general.

L'obtenció dels altres dos índexs de qualitat, per

$$Q_{1,t} = \frac{\sum I_{i,t}}{n_i} \quad i \quad Q_{2,t} = \frac{\sum I_{i,t}}{n_i}$$

una banda de la qualitat infant-obstètrica i per l'altra la qualitat en l'atenció, s'han obtingut a partir d'agregar una sèrie d'indicadors. Per obtenir la qualitat infant-obstètrica, s'ha usat la mortalitat infantil, mortalitat perinatal i taxa de cessàrees; l'indicador de qualitat en l'atenció està compost per indicadors parcials de mortalitat evitable per cures per una banda i per l'altra accidents cerebrovasculars, diabètics, aparell circulatori, tumors malignes, hèrnia hinguinal, apendicitis.

Abans agregar-los, els indicadors parcials s'han transformat a partir del següent índex:

On $x_{i,t,j}$ és el valor que pren, d'un determinat indicador j , la regió i al període temporal t , $x_{\max,t,j}$ és el valor màxim que pren l'indicador al període t i $x_{\min,t,j}$ el valor mínim.

$$Q_{i,t} = \frac{Q_{1,t} + Q_{2,t} + Q_{3,t}}{3}$$

L'estadístic permet comparar el valor de cada una de les regions, en una escala que té en compte també la dimensió temporal. Altres treballs han emprat estadístics semblants, com a Segura et. al¹².

Una vegada transformats, els indicadors $I_{i,t,j}$ s'han agregat a partir de la mitjana aritmètica de cada un dels indicadors de l'àrea de qualitat infant-obstètrica ($Q_{2,i,t}$) i de la qualitat en l'atenció ($Q_{3,i,t}$):

$$LA_{i,t} = \sum_{j=1}^3 w_{j,i,t} \cdot I_{j,i,t}$$

Posteriorment, els 3 indicadors de qualitat s'han agregat per obtenir l'indicador de qualitat general a partir d'aplicar la mitjana aritmètica de les 3 àrees:

En segon lloc, pel que fa als recursos, el factor treball (L) s'ha construït a partir de considerar el nombre de metges, infermeres i tècnics en cures, per habitant, tot ponderant-los d'acord amb el cost mitjà estandaritzat de cada un dels col·lectius. El pes mitjà assignat a cada un dels col·lectius per cada comunitat autònoma i pel període 1997-2007 és 0,51 al col·lectiu mèdic, 0,31 a les infermeres i 0,19 a les tècnics en cures.

On $w_{j,i,t}$ és el pes de cada col·lectiu j (metge, infermera o tècnics en cures) per cada regió i i a cada període t i $I_{j,i,t}$ és el nombre de professionals per cada col·lectiu j per cada regió i i a cada període t .

Per construir el factor material ($K_{i,t}$), s'han combinat l'indicador de capacitat instal·lada a l'hospital ($KG_{i,t}$) i l'associat amb l'alta tecnologia ($KT_{i,t}$), i s'ha seguit la mateixa seqüència que pels indicadors de qualitat infant-obstètrica i qualitat en l'atenció. L'input de grandària de l'hospital ($KG_{i,t}$) està compost pels indicadors parcials de nombre de llits i nombre de quiròfans; mentre que l'associat amb l'alta tecnologia ($KT_{i,t}$) està compost per RM, TAC, hemodinàmiques, sales RX, equips de litotricia, d'angiografia, gamma-càmera, bombes de cobalt i acceleradors lineals. Mitjançant la mitjana aritmètica de $KG_{i,t}$ i $KT_{i,t}$ s'obté l'indicador sintètic material total ($K_{i,t}$).

D'aquesta manera, a partir de les agrupacions de la Figura 1 i de l'assignació de pesos descrita, s'han obtingut els indicadors de producció, material i de treball.

Bibliografía

1.- OECD Health Data 2010: Statistics and Indicators. Online version. Organisation for Economic Co-operation and

Development (OECD). Disponible a: http://www.oecd.org/document/30/0,3746,en_2649_37407_12968734_1_1_1_37407,00.html

2.- Mateu Sbert J, Vicens Gómez JM i Llobera Cànaves J. Singularitats i determinants de la demanda d'assistència sanitària a les Illes Balears. Medicina Balear 2010; Vol. 25 (2): 41-48.

3.- Mateu Sbert J, Vicens Gómez JM i Llobera Cànaves J. Singularitats de l'activitat sanitària a les Illes Balears. Medicina Balear 2011; 26 (1): 44-53

4.- Centro de Investigaciones Sociológicas 2009. Barómetro Sanitario. Madrid: Ministerio de Sanidad.

5.- Sistema Nacional de Salud de España 2010 [monografía a Internet]. Ministerio de Sanidad y Política Social, Instituto de Información Sanitaria. Madrid. Disponible a URL: <http://www.msps.es/organizacion/sns/librosSNS.htm>

6.- Mateu Sbert J, Vicens Gómez JM i Llobera Cànaves J. Singularitats dels recursos d'assistència sanitària a les Illes Balears. Medicina Balear 2010; 25 (3): 45-54.

7.- Sanín M i Zimet F. Estimación de una frontera de eficiencia técnica en el mercado de seguros Uruguayo. XVIII Jornadas anuales de Economía. Uruguay, 2003.

8.- Álvarez Pinilla A. La Medición de la Eficiencia y la Productividad. Madrid: Editorial Pirámide; 2001.

9.- Rueda López N. Evaluación de la Eficiencia del Sector Público. Vías de aproximación. FUNCAS, Colección Estudios de la Fundación 2004, núm. 14.

10.- Sánchez-Martínez F; Abellán-Perpiñán JM, Martínez-Pérez JE; Moreno I. Health Benefits and Service Costs in Europe - Health Basket. VI European Research Framework Project, 2004.

11.- Bestard JJ, Sevilla F, Corella MI, i Elola J. La unidad ponderada asistencial (UPA): nueva herramienta para la presupuestación hospitalaria. Gaceta Sanitaria 1993, 39: 263-273.

12.- Segura Sardiñas O, Loano Álvarez E, Guillén Godales T, Herrera Domínguez H. Construcción de un Indicador Sintético para medir diferencias en la eficiencia hospitalaria por servicios. Correo Científico Médico 2004, 8(1).



Niña con dermatitis en zona antero-superior de ambos muslos

J. Gutiérrez de la Peña

Especialista en dermatología

Palabras clave: Dermatitis, fitofotodermatitis

Keyword: Phyto-photo-dermatitis

Caso clínico

El mes de julio pasado acude a la consulta una madre acompañada de su hija de veintidós meses de edad. La niña presenta una dermatitis en la zona antero-superior de ambos muslos (Fig. 1) y en la zona posterior del muslo izquierdo (fig. 2). Previamente habían consultado al pediatra del servicio de urgencias de un hospital, que tras examinar a la paciente reconoció desconocer el diagnóstico de las lesiones. Intranquilizada por ello la madre, acuden de forma urgente a nuestra consulta. Se trata de una niña sana, sin antecedentes patológicos reseñables, que presentaba ocasionalmente dermatitis del pañal. A la exploración se aprecia eritema y edema en forma de líneas entrecruzadas en la zona antero-superior de ambos muslos y lesiones similares que conforman un dibujo definido en la zona posterior del muslo izquierdo. La niña está molesta y se rasca las lesiones. Hasta el momento de la consulta la paciente no había recibido tratamiento alguno. No fue preciso realizar ningún examen complementario ni biopsia cutánea.

Diagnóstico

Fitofotodermatitis.

Comentarios

La primera pregunta que se hizo a la madre fue si la niña había estado jugando en algún lugar al aire libre, y efectivamente había estado al sol en la piscina de sus abuelos, que está rodeada por un área cubierta de césped y vegetación, de un tipo que no sabe especificar. La lesión de la zona posterior del muslo izquierdo dibuja perfectamente la hoja de un arbusto, que quizás algún experto en botánica pueda identificar y nos da la clave para el diagnóstico dermatológico de fitofotodermatitis. Como el propio nombre indica, esta patología sucede al contacto con vegetales y exposición simultánea al sol. Lo puede



Figura 1. Dermatitis lineal zona anterior de los muslos



Figura 2. Dermatitis en forma de dibujo en muslo posterior

ocasionar las hierbas de los jardines, las malas hierbas, y las hojas de las higueras, hiedras, y muchas otras plantas que poseen furocumarinas en su composición. Es necesaria la exposición simultánea al sol, para desarrollar este tipo de lesiones que adoptan formas artefactas, y dibujan la planta con la que han estado en contacto. Suelen ser pápulo-vesículas eritemato-edematosas que pueden hacerse ampollosas, con formas lineales entrecruzadas o de dibujos singulares, y que característicamente al curar adquieren un tono parduzco e hiperpigmentado.

Como tratamiento se aconsejó una crema de Metil prednisolona aceponato, una vez al día, y evitar la exposición a las plantas del jardín y al sol.

La fitofotodermatitis o dermatitis ampullosa de los prados es relativamente frecuente en nuestro medio. Se trata de reacciones fototóxicas por exposición tópica a los psoralenos contenidos en algunos vegetales, como el apio, la aquilea, la ruda, las higueras, determinados cítricos y algunas hierbas. Se caracterizan por lesiones lineales eritemato-vesiculosas e incluso ampulosas en las áreas de exposición solar, y que dejan pigmentación residual al curar. La aplicación en el cuello y parte superior del tórax de perfumes que contienen sustancias fotosensibilizantes como la esencia de bergamota, obtenida de ciertas plantas, da lugar a una característica pigmentación en goterones, conocida como “dermatitis berloque”.

Esta capacidad fotosensibilizante que se acompaña de ulterior hiperpigmentación, hace que algunas sustancias de este tipo como los psoralenos se empleen para el tratamiento repigmentante del vitíligo.



Figura 3. Dermatitis en flexura en el codo

En la figura 3 puede apreciarse otro caso de fitofotodermatitis con presencia de una placa eritemato-edematosa en la flexura del codo derecho, que ocasionaba intenso prurito, debida al contacto con la savia de la planta difenbaquia o dieffenbachia y ulterior exposición al sol.

Existen una serie de fotosensibilizadores exógenos tópicos, como los vegetales que originan esta dermatitis, o también ciertos medicamentos como los alquitranes, antiinflamatorios, fenotiacinas, clorotiacidas y sulfamidas. Ocasionan reacciones fototóxicas o fotoalérgicas que generalmente corresponden con radiaciones solares de longitudes de onda en el rango de la luz ultravioleta A (UVA).

En cuanto al tratamiento de este tipo de patología debe evitarse la exposición a los desencadenantes y al sol, tomar antihistamínicos orales para aliviar al prurito

intenso que suelen ocasionar y aplicar una crema de corticoides.

En conclusión, la fitofotodermatitis o “dermatitis bullosa pratense” es frecuente observarla en nuestra comunidad y debe ser tenida en cuenta en personas que han estado podando higueras o en contacto con hierbas o vegetales. Por este motivo puede tratarse de una enfermedad profesional en los jardineros, donde es habitual este tipo de dermatitis, y para prevenirlas en su trabajo deben usar ropas y guantes de protección adecuados. En nuestro caso afectó a una niña expuesta al sol del mes de julio, que había estado jugando en una piscina rodeada de césped y de vegetación.

Bibliografía

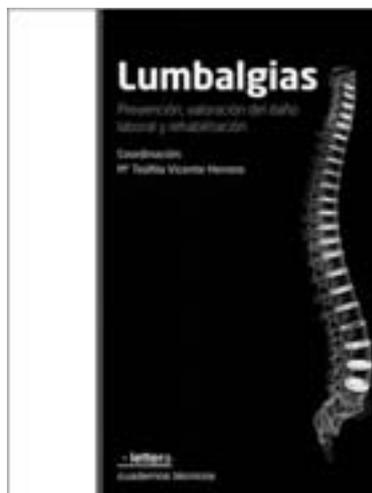
1. Ferrándiz C. Dermatología Clínica. Madrid: Mosby/Doyma Libros, 1996; 128-129.
2. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortonne JP. Disorders of Melanocytes. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen FK. Dermatology in General Medicine, 4ª ed. New York: MacGraw-Hill, 1993; 903-995.
3. Wilkinson JD, Rycroft RJG. Contact Dermatitis. En: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG., eds. Rook/Wilkinson/Ebling Textbook of Dermatology, 5ª ed. Oxford: Blacwell, 1992; 611-715.



Lumbalgias. Prevención, valoración del daño laboral y rehabilitación. de M^a Teófila Vicente Herrero (coord.)

R. Castell Salvà

Especialista en medicina del trabajo



Lumbalgias. Prevención, valoración del daño laboral y rehabilitación. de M^a Teófila Vicente Herrero (coord.). Lettera. Cuadernos técnicos; Bilbao: 2011

El dolor lumbar es una patología muy prevalente en la población general, con afectación a personas de cualquier edad, pero de forma especial a las comprendidas en la etapa laboral. Aproximadamente el 19,9% de la población trabajadora estaría afectada por dolor lumbar crónico, lo que supone un coste económico y social importante y una afectación en calidad de vida imposible de cuantificar. En su etiología intervienen factores de riesgo físicos (carga, vibraciones, posturas forzadas, movimientos repetitivos) y factores psicosociales y organizativos, más inespecíficos pero trascendentes (satisfacción laboral, autonomía del trabajo, control de la tarea, horarios, etc.)

Este texto revisa los principales factores causales y mecanismos

responsables de lesiones lumbares para revisar posteriormente la prevención del daño, basándose en la biomecánica de la columna lumbar y la adopción de hábitos de trabajo saludables. Nos acerca al enfoque laboral de las patologías musculoesqueléticas, resaltando la importancia de la colaboración entre el médico de atención primaria, el médico del trabajo y otros especialistas, para la prevención primaria, detección precoz, tratamiento conjunto y reinserción laboral en el trabajador con daños lumbares.

En las páginas del libro asimismo se aborda la problemática laboral y social que conllevan estas lesiones cuando se cronifican, en aspectos controvertidos como la determinación del posible origen laboral de la lesión, la declaración de incapacidad, o la integración laboral de los trabajadores con secuelas físicas. Además, el libro estaca el papel que la Rehabilitación tiene como herramienta de utilidad en Lumbalgias (programas de fortalecimiento Muscular, cinesiterapia, etc.) y muestra las pautas preventivas recomendadas en el trabajo para prevenir el desarrollo de las lesiones dorsolumbares.

Los autores, han pretendido ofrecer un texto de utilidad y fácil manejo para profesionales de cualquier rama que han de ayudar a los afectados desde las distintas vertientes a su alcance y, al tiempo, poner a disposición del trabajador o paciente que sufre de lumbalgia una información de utilidad para su restablecimiento y manejo

en los ámbitos laboral o administrativo, cuando esto es necesario. El ámbito estrictamente preventivo de las lumbalgias, se centra en el análisis de los factores de riesgo laboral y en la evaluación de aptitud laboral a realizar por el médico de trabajo a través de la vigilancia de la salud mediante los protocolos específicos para cada riesgo.

La valoración de esta patología como daño laboral, revisa la determinación de la contingencia –enfermedad común/accidente de trabajo y la estimación de la incapacidad laboral.

Finalmente valora la función de la biomecánica como instrumento para cuantificar objetivamente las limitaciones asociadas.

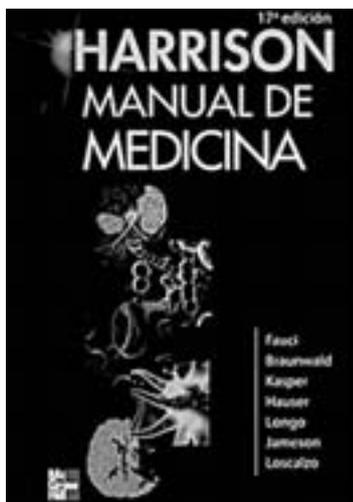
El texto se apoya de una forma didáctica en gran cantidad de imágenes y dibujos especialmente realizadas para esta obra que facilitan la comprensión del contenido escrito dirigido a cualquier persona o trabajadora afectado por esta patología.

En resumen, se trata de un texto eminentemente práctico y de utilidad para los profesionales que trabajan tanto en el ámbito de la salud laboral como en otras especialidades médicas afines y que, cada día con más frecuencia, tienen que actuar en la prevención, tratamiento y valoración final sobre la compatibilidad laboral del trabajador con lumbalgia. Una obra de lectura muy recomendable, en definitiva.

**Harrison. Manual de medicina
de Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper,
Stephen Hauser, Dan L. Longo,
J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (Eds.)**

J. March Noguera

Acadèmic corresponent



Harrison. Manual de medicina. de Anthony Fauci, Eugene Braunwald, Dennis Kasper, Stephen Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo (Eds.).
Mc Graw Hill:2011

Tinc a les meves mans el manual en castellà corresponent a la 17^a edició del "Harrison" i, donada la meva afició a la història de les ciències, no me resisteixo a la temptació d'explicar sucintament la historia d'aquest manual que ha estat i està sent útil a un gran nombre de promocions de metges de tot el món.

El "Harrison" va néixer per obra i gràcia del doctor Tinsley Randolph Harrison (1900-1978), natural de Talladega a l'estat d'Alabama (EE.UU.), quan l'any 1950 va donar a llum el *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Des de aquesta primera edició fins ara s'han fet 17 edicions i s'ha convertit en el text de medicina general amb més nom-

bre d'exemplars impresos de la història.

El "Harrison" és més que un llibre... És, podíem dir, un empori i entorn a ell han nascut diverses publicacions al llarg del temps i una ampla xarxa de col·laboradors per mantenir al dia el llibre en paper, les edicions on-line, la versió per hospitals *Harrison's Practice* i la versió compendiada coneguda com a *Manual*. La primera versió del *Manual* és del 1988 i l'edició que ressenyam és la sexta i està extractada de la 17 edició de l'obra mare.

Des de la primera edició, publicada quan era el degà del Medical College d'Alabama, T.R. Harrison es va rodejar d'un ample ventall de col·laboradors que han mantingut més de 60 anys després el rigor i la claredat d'exposició que van guanyar-se l'estima dels professors i alumnes a l'època que Harrison dirigia les adaptacions de l'obra.

La sexta edició del *Manual* té 1.244 pàgines en la versió en paper però els editors expliquen en el Prefaci que, a més, està disponible una versió en PDA i una versió per "Iphone". El llibre consta de 18 seccions, que comprenen 218 capítols. Entre elles cal destacar les que se surten de l'esquema tradicional de les obres de medicina general: la secció 16 "Prevención de las enfermedades y mantenimiento de la salud", la secció 17 "Reacciones adversas a los medicamentos" i la secció 18 "Valores de laboratorio" molt útil per a la consulta a l'hora d'avaluar

anàlisis o amidaments de tots tipus.

Per cloure aquest comentari, transcrivim unes línies que, a mode de declaracions d'intencions, es troben a la secció 1^a del primer Capítol: "Valoración inicial e indicaciones de internamiento para el paciente de medicina general": "... *La variedad de enfermedades que atienden los médicos internistas es enorme. Durante un solo día en un servicio ordinario de medicina general, no es inusual que los médicos, sobre todo los residentes en formación, internen a 10 pacientes con 10 diagnósticos distintos que afectan 10 sistemas orgánicos diferentes. Por esta diversidad de enfermedades es importante ser sistemático y consistente en cuanto al abordaje de cualquier internamiento nuevo... La medicina hospitalaria casi siempre se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de problemas médicos agudos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tiene problemas médicos múltiples que afectan a distintos sistemas orgánicos y tiene importancia idéntica prevenir las complicaciones intrahospitalarias. La prevención de las complicaciones intrahospitalarias frecuentes, como DVT, úlceras pépticas, infecciones por catéteres, caídas, delirio y úlceras de decúbito, constituyen un aspecto importante de la atención de todos los pacientes del servicio de medicina general...*"

PROGRAMA DE PREMIS PER AL CURS 2011

A.- PREMI DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

La Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears obri Concurs per concedir, durant l'any 2011, el Premi d'aquesta Reial Acadèmia, de títol d'Acadèmic corresponent i 1000 €, a l'autor del millor treball presentat sobre un tema de Medicina o Cirurgia en qualsevol de les seves especialitats.

B.- PREMIS PATROCINATS

Així mateix, la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears convoca, en col·laboració els següents premis, dotats de 1500 € i un diploma acreditatiu al primer firmant:

Premi Fundació Mateu Orfila, a la trajectòria d'un professional de la salut.

Premi Jean Dausset, a la millor tesis de Medicina i Ciències Afins feta a les Illes Balears.

Premi Doctor Ramon Rotger Moner, per al millor estudi sobre cirurgia i especialitats quirúrgiques.

Premi Fundació MAPFRE, per al millor estudi sobre patologia traumàtica.

Premi Metges Rosselló, per al millor estudi sobre Urologia.

Premi TIRME, per al millor estudi sobre sanitat ambiental.

Premi OXIDOC, al millor estudi sobre la medicina d'urgència.

Premi USP Clínica Palmplanas, al millor estudi sobre les especialitats mèdiques.

Premi Dr. Emili Darder, al millor estudi sobre higiene i medicina social.

La concessió dels premis es regirà per les següents:

BASES

1. El Premi Jean Dausset es concedirà a la millor tesis doctoral de Medicina i ciències afins feta a les Illes Balears. La concessió serà acordada per la Reial Acadèmia i el Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears entre les propostes rebudes abans del dia 1 de novembre de 2011.
2. El Premi Fundació Mateu Orfila es concedirà a un professional sanitari seleccionat d'entre els currículums proposats per les entitats de la Comunitat Autònoma de les Illes Balears que tinguin relació amb les ciències de la salut. Les propostes i currículums s'hauran de trametre abans de dia 1 de novembre de l'any 2011.
3. Als altres premis podran concursar-hi doctors o llicenciats en Medicina i Cirurgia o en altres ciències afins. Els aspirants hauran de trametre els seus treballs abans de dia 1 de novembre de l'any 2011. Els patrocinadors podran divulgar les bases del concurs de cadascun dels premis en els mitjans de comunicació que estimin adients.
4. Els treballs que optin als premis hauran de ser originals i inèdits, no essent acceptats aquells que en el moment de l'adjudicació hagin estat publicats total o parcialment.
5. El treballs hauran d'estar escrits en programa Word, a un espai i mig. L'extensió dels originals serà d'un mínim de 20 fulls i un màxim de 50 fulls DIN A4 per una sola cara, incloent en el text, bibliografia o referències documentals, a més de la iconografia complementària.

6. Els originals (quatre còpies impreses i un CD), redactats en llengua catalana, castellana o anglesa, seran tramesos a la Secretaria General de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (Carrer de Can Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca) pel sistema de lema i plica, sense firma de l'autor o autors, dels que la seva identitat, direcció i telèfon haurà de figurar en un sobre tancat, identificat amb el mateix lema del treball original. Junt al lema, en el treball figurarà clarament el nom del premi al que es corre.
7. En aquells casos que la Reial Acadèmia estimi adient, pel contingut del treball presentat, podrà assignar-lo a optar al Premi més afí a aquell.
8. Els premis es votaran en sessió de govern extraordinària de la Reial Acadèmia, previ informe de la Comissió corresponent. En els premis patrocinats, un representant designat pel patrocinador podrà participar, amb veu però sense vot, a les deliberacions de la Secció d'avaluació.
9. La decisió del concurs serà inapel·lable i es farà pública a través de roda de premsa amb els mitjans de comunicació locals, així com altres mitjans que la Reial Acadèmia estimi adients. Igualment serà comunicat oficialment al primer autor firmant dels treballs premiats. El lliurament dels premis tindrà lloc a la Solemne Sessió inaugural del curs acadèmic de 2012. El secretari general de la Reial Acadèmia reflectirà a la Memòria escrita anual una semblança del patrocinador.
10. En el cas que el treball guardonat amb el Premi de la Reial Acadèmia fos de més d'un autor, el títol d'Acadèmic corresponent sols serà atorgat, obligatòriament, al primer firmant.
11. Els treballs premiats quedaran en propietat de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, que podrà publicar-los a la seva revista *Medicina Balear*, en el qual cas podrà sol·licitar als autors les correccions necessàries amb la finalitat d'adaptar-les a les característiques de la dita publicació.
12. Els premis no podran dividir-se però podran ser declarats deserts, en el qual cas la quantia dels premis patrocinats es destinarà a beques concedides per un concurs convocat a tal fi, que es publicarà als medis de comunicació i pàgina web de la Reial Acadèmia.
13. La participació en el present concurs implica l'acceptació total de les bases d'aquesta convocatòria, de la que la interpretació exclusiva serà d'aquesta Reial Acadèmia.

El vicesecretari,

Vist-i-plau,

El president,

Pere Riutord Sbert

Bartomeu Anguera Sansó

Palma, 27 de gener de 2011.

NORMAS DE PUBLICACIÓN en *Medicina Balear*

1. Medicina Balear, órgano de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, publica trabajos originales, artículos de revisión y otros escritos de interés relacionados con las ciencias de la salud y presta particular atención a los trabajos que tengan por ámbito las Islas Baleares.

2. Todos los manuscritos son revisados anónimamente por al menos dos expertos externos. La recepción se comunicará de inmediato y se han de esperar entre tres y cinco meses para recibir las revisiones. Los autores pueden esperar ver publicados sus trabajos transcurridos unos ocho meses desde su remisión. En caso de no ser aceptado, el original se devolverá, a petición del autor.

3. Los trabajos deben ser redactados siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997; 336: 309-315 o Med Clin (Barc) 1997; 109: 756-763, disponibles en <http://www.acponline.org/journals/resource/unifreq.htm> y ajustarse a las indicaciones siguientes (Los autores pueden además consultar el manual Medicina Clínica. Manual de estilo: publicaciones biomédicas. Barcelona: Doyma, 1993).

Fundamentalmente, la revista consta de las siguientes secciones:

ORIGINALES: Trabajos relacionados con las ciencias de la salud, en sus ramas clínica y de investigación. La extensión máxima recomendada es de 12 hojas, de 30 líneas, de 60-70 pulsaciones, y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas. Se incluirán un máximo de 25 referencias bibliográficas. Se aconseja que los autores no supere el número de seis. Debe incluirse el título, palabras clave y resumen estructurado en castellano e inglés, de aproximadamente 250 palabras, con las palabras claves del MeSH. Tendrán preferencia los trabajos que hayan sido motivo de comunicación en la Real Academia o hayan recibido alguno de los premios que anualmente convoca la Corporación.

El Consejo editorial podrá encargar editoriales sobre temas de especial trascendencia y actualidad, así como sobre cuestiones importantes de la vida académica o de la dinámica de la medicina balear. Deberán tener una extensión de tres a cinco hojas, y un máximo de dos firmantes.

REVISIONES: Se publicarán artículos de actualización o divulgación. Podrán ser encargados por el Consejo editorial. Tendrán una extensión de cinco a 12 planas de 30 líneas, 60-70 pulsaciones y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas. Se incluirán un máximo de 35 referencias bibliográficas y los firmantes no serán más de tres. Debe incluirse el título, palabras clave y resumen estructurado en castellano e inglés, de aproximadamente 250 palabras, con las palabras claves del MeSH.

ARTÍCULOS ESPECIALES: Tratarán sobre historia de la medicina, métodos de enseñanza, aspectos económicos i legislativos en relación con la medicina y sus especialidades. Los artículos podrán estar divididos en secciones a criterio de los autores. Se aceptarán un máximo de 10 páginas y 30 referencias. Debe incluirse un resumen sin estructurar (máximo 150 palabras) en el idioma del artículo y en inglés.

CARTAS AL DIRECTOR: Esta sección pretende incluir de manera prioritaria observaciones y aportaciones de opinión formalmente aceptables sobre asuntos publicados recientemente en la revista y también notas clínicas o experiencias que puedan ser resumidas en un texto corto y tengan un valor sobresaliente. La extensión máxima será de 60 líneas, de 60 a 70 pulsaciones y se admitirá una figura y una tabla. El número de firmantes no ha de exceder de cuatro y las referencias bibliográficas no superarán las diez. Debe incluirse el título y palabras clave en inglés de acuerdo con el MeSH.

La revista se compone también de otras secciones (vida académica, reseñas de libros etc.) cuyo contenido depende exclusivamente del Consejo editorial.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los trabajos deberán remitirse por triplicado a la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears - Sr. Director de Medicina Balear -, Carrer de Can Campaner, 4. 07003-Palma de Mallorca, acompañados de una carta de presentación que indique: 1) La sección de la revista donde se desea publicar el trabajo; 2) Declaración de que el artículo es original; 3) Declaración de que todos los firmantes reúnen las condiciones de autoría, que han aprobado el texto original y ceden los derechos de publicación a Medicina Balear. En esta carta se indicará el nombre, apellidos y dirección del autor responsable de la correspondencia. El trabajo será también remitido en disco informático, especificando el nombre del archivo y el programa de proceso de textos empleado.

Los trabajos se harán siempre sobre hojas DIN A4 (212 por 297 mm), mecanografiados o impresos a espacio y medio y con correlación correlativa en el ángulo superior derecho.

Los trabajos serán entregados y publicados en lengua catalana, castellana o inglesa. La redacción de los escritos debe ser clara, concisa y sólo se usarán siglas cuando su significado haya sido previamente aclarado en el texto.

Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de Medicina Balear, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la misma.

El mecanografiado de los trabajos se hará en hojas DIN A4 (210 por 297 mm) a doble espacio (30 líneas de 60-70 pulsaciones). Las hojas irán numeradas correlativamente en la parte inferior central. Cada parte del manuscrito empezará una página en el siguiente orden:

1. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que aquí se cita, los siguientes datos: título del artículo (en castellano o catalán y en inglés), nombre completo y uno o dos apellidos de los autores, nombre completo del centro de trabajo y dirección completa del mismo, dirección postal y telefax y dirección de correo electrónico, y otras especificaciones cuando se considere necesario.
2. Los trabajos deberán dividirse claramente en apartados, según el siguiente esquema:
En los Originales: Resumen, Introducción, Material (o Pacientes, o Sujetos) y Método, Resultados, Discusión y Bibliografía.
En las notas clínicas de las cartas al director: Introducción, Caso clínico, Comentarios y Bibliografía.
 - a.- Resumen: Explicará muy brevemente los objetivos y los resultados del trabajo, con una extensión máxima de 250 palabras. No incluirá datos que no figuren en el texto. Debe adjuntarse en catalán o castellano y en inglés.
Al final del resumen deben figurar las palabras clave de acuerdo con las incluidas en el Medical Subject Headings de Index Medicus, en inglés disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html> y traducidas al castellano en la página web: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>
 - b.- Introducción: Será tan breve como sea posible. Situará el tema del trabajo y explicará el motivo y el objetivo pretendido.
 - c.- Material (o Pacientes, o Sujetos) y Método: Ofrecerá todos los datos necesarios de la estructura del trabajo para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Se han de describir con detalle los métodos estadísticos.
 - d.- Resultados: Ofrecerá las observaciones realizadas sin interpretarlas y sin repetir los datos aportados en tablas o figuras.
 - e.- Discusión: Comentaré los resultados y los comparará, si procede, con los obtenidos en trabajos previos.
 - f.- Bibliografía: Se presentarán según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañada del nombre de los autores; cuando se mencionen éstos en el texto, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionan ambos, y si se trata de varios se citará el primero seguido de la expresión et al.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus: consultar la «List of Journals Indexed» que se incluye todos los años en el número de enero del Index Medicus. También disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi> Se evitará en lo posible la inclusión como referencias bibliográficas de libros de texto y de actas de reuniones.

En lo posible se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas y no pueden emplearse como tales «observaciones no publicadas» ni «comunicación personal», pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto.

Las referencias bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita. Para ejemplos de formatos de citas bibliográficas, vid. las Normas de Publicación de Medicina Balear redactadas en catalán

FIGURAS: De un tamaño máximo de 9 por 12 cm., deberán ser de buena calidad y bien contrastadas. En caso contrario, serán rechazadas. Las fotografías irán numeradas al dorso con una etiqueta adhesiva, señalando en la parte superior el título del trabajo y el primer firmante, así como el número de la fotografía. Los pies de las figuras irán mecanografiados en hoja aparte.

TABLAS: Serán mecanografiadas en hojas independientes y numeradas en cifras romanas. Si una tabla ocupa más de una hoja los encabezamientos deberán repetirse en la segunda hoja.

4. El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la revista e informará acerca de su aceptación. Los trabajos remitidos a Medicina Balear serán revisados anónimamente por al menos dos revisores externos. El Comité de Redacción podrá sugerir modificaciones en el texto cuando las crea necesarias así como rechazar la publicación de trabajos que crea que no se adaptan a los objetivos de la revista. Medicina Balear se reserva el derecho de introducir modificaciones semánticas o de sintaxis en el texto para una mejor comprensión del mismo, sin que ello suponga un cambio del contenido intelectual.

Cuando se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir, junto a la nueva versión del artículo y tres copias, una carta en la que se expongan de forma detallada las modificaciones efectuadas, tanto las sugeridas por el propio Comité de Redacción como las que figuren en los informes de los expertos consultados.

El primer autor del artículo recibirá unas pruebas impresas para su corrección, que procurará retornar a la redacción antes de 48 horas. No se admitirán correcciones sintácticas o de estilo. Los juicios y opiniones expresados en los artículos publicados en la revista son de exclusiva responsabilidad de los autores.

RESPONSIBILIDADES ÉTICAS

Cuando se investigue en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos estaban aprobados por la comisión ética del centro de acuerdo con la declaración de Helsinki (<http://www.wma.net/s/policy/>).

Medicina Balear espera que los autores declaren cualquier asociación comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en relación con el manuscrito enviado. Al final del artículo debe figurar dicho posible conflicto de intereses, adoptado a la circunstancia de cada manuscrito.

GRUPO OXIDOC

AVALADO Y RECOMENDADO POR:



Federación
Andaluza
de Fútbol



Centro de Estudios,
Desarrollo e Investigación
del Fútbol Andaluz



Federación
de Fútbol
de las
Islas Baleares

(1) Muertes por Accidente Tráfico en 2008: **2.181**

(2) Muertes Súbitas por Infarto en 2008: **25.000**

"El 80% de las muertes súbitas cardíacas se pueden evitar actuando en los 5 primeros minutos"

DEFIBRILADOR ZOLL
It's about time
AED PLUS



**GARANTIA TOTAL
DE 5 AÑOS**

¡ ACTUALMENTE EL MEJOR DEFIBRILADOR SEMI-AUTOMÁTICO DEL MUNDO !

¡ ÚNICO DE 3ª GENERACIÓN !

IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR EN EXCLUSIVA PARA ESPAÑA

OXIDOC

Asival, 18

Polígono Industrial Can Valero

07011 Palma de Mallorca

Tel. 902 875 555

Fax 902 875 365

Mail desfibrilador@oxidoc.com



 | Siempre,
estaremos a su lado



Para ocuparnos de su salud en su crecimiento, en su juventud y en todas las etapas de la vida.

Esa es una realidad para cuantos han nacido con nosotros y siguen confiando a ASISA el cuidado de su salud.

Para ASISA es una satisfacción y un estímulo que queremos compartir con cuantos integran nuestro cuadro médico. Es una forma de entender la asistencia sanitaria que nos distingue y constituye una de las señas de identidad de nuestra Compañía.

- asisa **salud**
- asisa **plus**
- asisa **autónomos**
- asisa **empresas**
- asisa **dental**
- asisa **hospitalización**
- asisa **accidentes**
- asisa **previsión**

Y ahora también:

asisa
vida

ASISA 
Somos médicos

asisa Baleares Pere Dezcallar i Net, 10 • 07010 Palma de Mallorca • Tels: 971 72 24 46/ 971 71 46 84 • e-mail: jvillar@asisa.es

asisa contrata 901 10 10 10 | asisa informa 902 010 010 | asisa.informacion@asisa.es • www.asisa.es

TARJETA EXCLUSIVE

Disfruta de las ventajas de la primera tarjeta "Etiqueta Negra".



Te presentamos la nueva tarjeta **Exclusive de Banca March**, una tarjeta diseñada especialmente para nuestros clientes más exclusivos.

Disfruta de un excepcional abanico de servicios y descuentos exclusivos: servicio de reservas, descuentos en spas, balnearios y campos de golf, plan de protección de tarjetas y de teléfono móvil, seguro de asistencia en viajes con las coberturas más amplias del mercado, seguro de accidentes de 1 millón de euros y un largo etcétera, que sitúan al más alto nivel a la tarjeta Exclusive y a su titular.

Infórmate en nuestras oficinas, en www.bancamarch.es o llamando al teléfono 901 111 000

Más
de **80 años**
a tu servicio

TRADICIÓN
DE FUTURO

 **BANCA MARCH**