

# MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

Pasado, presente y futuro de la medicina deportiva.

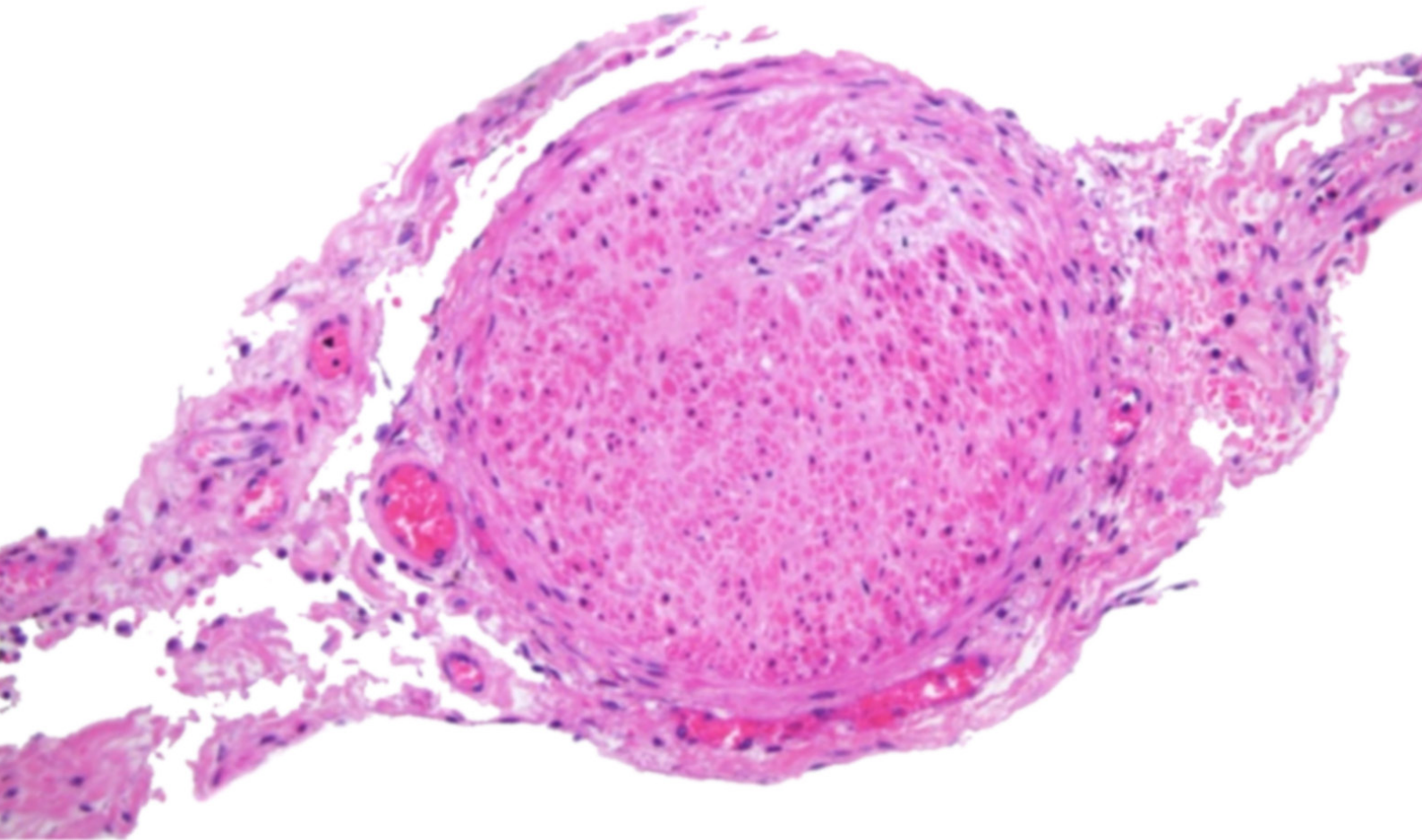
La falta d'expressió de MICA en pacients amb càncer de bufeta significa un pitjor pronòstic.

Evolución de la productividad del sistema hospitalario en España antes y después de la culminación de las transferencias de competencias: una aproximación.

Satisfacción laboral y su relación con variables socio demográficas y laborales y con parámetros de riesgo cardiovascular en trabajadores de Baleares.

Especias, hierbas medicinales y plantas. Usos en medicina. Revisión de la bibliografía científica (Medline)

Varón con neoplasia de próstata y disnea de origen incierto.



**Medicina Balear**, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, va aparèixer el 1986 amb l'objectiu de donar curs a les inquietuds científiques i fomentar l'esperit d'investigació dels professionals de la sanitat balear i amb la pretensió suplementària de projectar en la societat temes d'interès sanitari.

**Medicina Balear** publica en català, castellà o anglès treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears i altres territoris de la conca mediterrània occidental. La revista sotmet els originals a la revisió anònima per al menys dos experts externs (peer review).



El material científic publicat a **Medicina Balear** resta protegit per drets d'autor. **Medicina Balear** no és responsable de la informació i opinions dels autors.

Aquesta obra -llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions- és subjecta a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Així, doncs, s'autoritza al públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

**Medicina Balear** es troba incorporada a la Biblioteca Digital de les Illes Balears, de la Universitat de les Illes Balears, i està inclosa en les bases de dades següents: Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed



IME  
Índice Médico  
Español

Dialnet

latindex

DOAJ  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS



## EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



[www.ramib.org](http://www.ramib.org)

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: [info@ramib.org](mailto:info@ramib.org)  
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

## Disseny i maquetació

Intelagencia Publicitat - [www.intelagencia.es](http://www.intelagencia.es) - [intelagencia@intelagencia.es](mailto:intelagencia@intelagencia.es)

# MEDICINA · BALEAR

Publicació quadrimestral de ciències de la salut de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

**Director** Macià Tomàs Salvà,  
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (RAMIB)

## CONSELL EDITORIAL

---

<b>Subdirector</b>	A. Arturo López González, <i>RAMIB</i>
<b>Secretari de la publicació</b>	Joan March Noguera, <i>RAMIB</i>
<b>Editor científic</b>	Marta Couce Matovelle, <i>RAMIB</i>
<b>Assessors editorials</b>	José A. Guijarro Pastor, <i>AEMET</i> · Jaume Rosselló Mir, <i>UIB</i>
<b>Redactor en cap</b>	J. L. Olea Vallejo, <i>RAMIB</i>
<b>Vocals</b>	Antoni Aguiló Pons, <i>Universitat de les Illes Balears</i> · Bartolomé Burguera González, <i>IUNICS</i> · Amador Calafat Far, <i>Socidrogalcohol</i> · Valentín Esteban Buedo, <i>Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana</i> · Carmen González Bosch, <i>Universitat de València</i> · Miguel A. Limon Pons, <i>Institut Menorquí d'Estudis</i> · Virgili Páez Cervi, <i>Bibliosalut</i> · Lucio Pallarés Ferreres, <i>Hospital Son Espases, Ibsalut</i> · Ignacio Ricci Cabello, <i>University of Oxford</i> · Guillermo Sáez Tormo, <i>Universitat de València</i> · M <sup>a</sup> Teófila Vicente Herrero, <i>IUNICS</i>

## CONSELL CIÈNTIFIC

---

M<sup>a</sup> 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*), Joan Grimalt Obrador (*Consell Superior d'Investigacions Científiques, CSIC*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Joan Carles March Cerdà (*Escuela Andaluza de Salud Pública, EASP*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*).

**Amb la col·laboració de**



**Govern de les Illes Balears**

Conselleria de Presidència

[www.medicinabaleaar.org](http://www.medicinabaleaar.org)

# 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](http://www.bancamarch.es) o llamando al teléfono **901 111 000**

Más de **80 años** a tu servicio | **TRADICIÓN DE FUTURO**

 **BANCA MARCH**

# MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org

## SUMARI

### EDITORIALS

**Pasado, presente y futuro de la medicina deportiva.** ————— 9-10

Juan Albors Baga, Enrique Gastaldi Orquin

### ORIGINALS

**La falta d'expressió de MICA en pacients amb càncer de bufeta** ————— 11-20  
**significa un pitjor pronòstic.**

Mauricio Orozco-Levi, Alba Ramírez-Sarmiento, Michael Borchers, Cristiane Murta-Nascimento, Francesc Macià, Beatriz Casado, Maeba Polo, Andrea Caballero Benitez, Fredy Díaz-Quijano, Antoni Gelabert i Mas

**Evolución de la productividad del sistema hospitalario en España** ————— 21-27  
**antes y después de la culminación de las transferencias**  
**de competencias: una aproximación.**

Josep Mateu-Sbert, Josep M<sup>a</sup> Vicens-Gómez

**Satisfacción laboral y su relación con variables** ————— 29-34  
**socio demográficas y laborales y con parámetros de riesgo**  
**cardiovascular en trabajadores de Baleares.**

E. Tejedo Benedicto

**Espicias, hierbas medicinales y plantas. Usos en medicina.** ————— 35-42  
**Revisión de la bibliografía científica (Medline)**

M<sup>a</sup> Teófila Vicente-Herrero, M<sup>a</sup> Jesús Terradillos García, M<sup>a</sup> Victoria Ramírez Iñiguez de la Torre, Luisa M. Capdevila García, Ángel Arturo López-González, Katrina Riera Routon

**Varón con neoplasia de próstata y disnea de origen incierto.** ————— 43-51

Esther García-Almodóvar, Elena Timoner Salva, Albert Pou Goyanes, Manuel del Río Vizoso, Rafael Ramos Asensio, Tarek Sidawi Urbano

### LLIBRES

**NANDA Internacional Diagnósticos enfermeros.** ————— 52  
**Definiciones y clasificación 2012-2014, de T. Heather Herdman, editor**

Joan March Noguera

Seguro de **Automóvil**



Porque cuando se queda sin coche,  
**es cuando más ayuda necesita**



Y además,

**50%**  
DESCUENTO

### Así funcionan nuestras nuevas coberturas exclusivas:

¿Tiene un problema con el coche y necesita que alguien le acerque al taller?

**Nosotros lo hacemos**

¿No sabe cómo volver a casa después?

**Nosotros le llevamos**

Y en caso de siniestro total, ¿cómo va a moverse?

**Con el coche de sustitución que A.M.A. pondrá a su disposición**

**Así de fácil y así de claro.**

Confíe en la experiencia de A.M.A. y disfrute del mejor servicio con total tranquilidad.

**A.M.A. P. DE MALLORCA** Barón de Pinopar, 10 Tel. 971 71 49 82 pmallorca@amaseguros.com

**LA CONFIANZA ES MUTUAL**  
**www.amaseguros.com 902 30 30 10**



# MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org

## CONTENTS

### EDITORIALS

- Past, present and future of Sports Medicine** ————— 9-10  
 Juan Albors Baga, Enrique Gastaldi Orquin

### ORIGINAL ARTICLES

- Lack of MICA Expression Predicts a Worse Prognosis** ————— 11-20  
**in Patients with Bladder Cancer**

Mauricio Orozco-Levi, Alba Ramírez-Sarmiento, Michael Borchers, Cristiane Murta-Nascimento, Francesc Macià, Beatriz Casado, Maeba Polo, Andrea Caballero Benitez, Fredy Díaz-Quijano, Antoni Gelabert i Mas

- Productivity changes in the Hospital system in Spain before and after** ————— 21-27  
**the completion of health transfers: an approach**

Josep Mateu-Sbert, Josep M<sup>a</sup> Vicens-Gómez

- Work satisfaction and its relationship with sociodemographic and** ————— 29-34  
**occupational variables and cardiovascular risk parameters in Balearic workers**

E. Tejedo Benedicto

- Spices, plants and medicinal herbs. Medical use** ————— 35-42  
**Scientific bibliography review. (Medline)**

M<sup>a</sup> Teófila Vicente-Herrero, M<sup>a</sup> Jesús Terradillos García, M<sup>a</sup> Victoria Ramírez Iñiguez de la Torre, Luisa M. Capdevila García, Ángel Arturo López-González, Katrina Riera Routon

- Clinico-pathologic case: male with prostatic neoplasm** ————— 43-51  
**and dyspnea of uncertain origin.**

Esther García-Almodóvar, Elena Timoner Salva, Albert Pou Goyanes, Manuel del Río Vizoso, Rafael Ramos Asensio, Tarek Sidawi Urbano

### BOOKS

- NANDA International Diagnósticos enfermeros** ————— 52  
**Definiciones y clasificación 2012-2014, de T. Heather Herdman, editor**

Joan March Noguera





# Pasado, presente y futuro de la medicina deportiva

*Past, present and future of Sports Medicine*

**Juan Albors Baga<sup>1</sup>, Enrique Gastaldi Orquin<sup>1, 2</sup>**

1. Hospital "9 de Octubre". Valencia

1. Servicio de Traumatología Deportiva "Clínica Gastaldi"

2. Reial Acadèmia de Medicina i Ciències Afins de la Comunitat Valenciana

La práctica de actividades deportivas se ha convertido en un fenómeno emergente que se incorpora de forma generalizada al estilo de vida propio de las sociedades desarrolladas, probablemente como consecuencia de la reorientación de hábitos hacia estilos de vida saludables. La relación entre la actividad física y la salud se basa en la evidencia que proporcionan los cada vez más numerosos estudios que han encontrado una influencia positiva del estilo de vida físicamente activo de los individuos sobre el desarrollo de las enfermedades más prevalentes en la sociedad moderna<sup>1</sup>. Sin embargo, desde hace siglos el ser humano participa en juegos y deportes para conseguir un estado mental óptimo.

La Medicina Deportiva tiene raíces muy antiguas; ya hace más de cinco mil años, la medicina china y asiática utilizaba determinados ejercicios para purificar el cuerpo y el alma. Pero, es en la Grecia antigua donde adquiere su máxima difusión gracias, especialmente, a los trabajos de Galeno, que resaltaba la importancia de la opinión del médico en las actividades físicas, independientemente de la del profesor de educación física: de ahí que muchos designen al médico de Pérgamo como el padre de la Medicina Deportiva.

En tiempos más recientes el carácter científico y la investigación van otorgando mayor peso y categoría a la disciplina; sin embargo, no fue hasta los Juegos Olímpicos de invierno de 1928, en St. Moritz, cuando un comité especial decidió realizar el primer congreso internacional de Medicina del Deporte.

Desde sus inicios, la Medicina del Deporte ha sido una rama multidisciplinaria, no solo para tratar lesiones, sino para prevenirlas y para instruir a los atletas en la competición. El médico alemán Ernst Jokl (1907-1997) se dedicó a la investigación y desarrollo de esta especialidad con un criterio visionario especial, primero en Berlín y después como expatriado en Sudáfrica y, finalmente, en los Estados Unidos. Fue fundador del *American College of Sports Medicine*, la organización de medicina deportiva más prominente de los Estados Unidos. El Dr. Augustus Thorndike (1896-1986), profesor de la Universidad de Harvard escribió obras pioneras en Medicina del Deporte. Él inició políticas para la práctica del deporte competitivo que exigían la presencia de un médico en deportes de contacto y apoyó la idea de que un médico debía decidir

si un deportista lesionado podía continuar compitiendo. En nuestro país, los inicios de la medicina del deporte pueden situarse hacia 1932, cuando el doctor Emili Moragas funda la *Mutual Esportiva de Catalunya*, que se orientó principalmente hacia la traumatología con el impulso del Dr. Cabot Dalmau. Por este motivo la medicina del deporte se ha venido desarrollando como traumatología del deporte. Posteriormente se crearían la Escuela Catalana de Traumatología del Deporte, la Mutualidad de Futbolistas Españoles y la Mutualidad General Deportiva. Esta última ha desaparecido en noviembre de 2012.

En los Estados Unidos, la Medicina del Deporte es una subespecialidad reconocida desde 1989, con más de 70 plazas para especializarse y unos mil especialistas certificados. Al contrario, en España, el borrador de Real Decreto de Troncalidad del Ministerio de Sanidad, de 11 de febrero de 2011, declaraba a extinguir la especialidad médica de Medicina de la Educación Física y del Deporte. Ante esta situación, diferentes grupos y Asociaciones, entre los que destacó la Federación Española de Medicina del Deporte (FEMEDE), iniciaron un proceso para impedir que la especialidad de Medicina de la Educación Física y del Deporte desapareciera. Fue un periodo de tiempo que obligó a un trabajo arduo, a veces agotador, muchas veces desalentador, pero se consideró un tema de alta trascendencia, hasta que la entonces ministra de Sanidad, Política Social e Igualdad, Sra. Leire Pajín Iraola, en el pleno del Congreso de los Diputados manifestó que "La Medicina de Educación Física y el Deporte, y la Medicina Legal y Forense, que en la actualidad se cursan en régimen de alumnado, serán afianzadas mediante su consideración como especialidades a desarrollar por el sistema MIR (Médico Interno Residente)", en respuesta a una pregunta de la diputada socialista Concepción Sanz Carrillo, y en la que la ministra señaló que "la Medicina de Educación Física y el Deporte es fundamental para intensificar la labor preventiva".

Está claro que la Medicina del Deporte no solo abarca lesiones músculo-esqueléticas, sino también problemas que requieren el trabajo en equipo con múltiples especialidades: Cardiología, Neumología, Ortopedia, Fisiología del Ejercicio, Traumatología, entre otras. Además, tiene que contemplar problemas relacionados

con las competencias internacionales como son el efecto del viaje y la aclimatación. Una de sus próximas metas es la prevención de lesiones, tanto en los deportistas de alta competencia como en aquellos que lo hacen únicamente por placer o salud.

Además se ha de tener en cuenta que un deportista se debe someter a un examen médico de idoneidad general que abarca los estudios cardio-circulatorios, otorrinolaringológicos, oftalmológicos, estomatológicos y a los exámenes complementarios radiológicos, analíticos, etc, sin olvidarse de otras áreas como la nutrición con encuestas dietéticas para conocer la alimentación del deportista, tanto en calidad como en cantidad, siguiendo con el consejo nutricional sobre horarios de comidas, según entrenamiento y competición, dietas precompetitivas y postcompetitivas, tipos de alimentos, hábitos de comida.

Actualmente, cada vez es mayor el número de personas que cuando su problema está relacionado con la práctica de su actividad física, acuden a un especialista en Medicina del Deporte. La especialización en esta rama parece necesaria, tanto más cuando la práctica deportiva es cada vez más exigente y requiere de unos conocimientos precisos en los que actualmente participan diversas especialidades, con el uso de medios técnicos cada vez más sofisticados que exigen no solo la persistencia de la especialidad, sino su implementación y el concepto de multidisciplinariedad aplicado a la medicina del deporte.

Estamos hablando de diferentes aspectos a tener en cuenta con el deportista: la selección de talento deportivo, la valoración de la aptitud, el seguimiento, el control del entrenamiento con test de todo tipo así como la atención al lesionado y después su rehabilitación.

Los centros de Medicina del Deporte van en aumento en número; las administraciones autonómicas, habiéndose dado cuenta de que la Medicina del Deporte tiene que estar con el deporte y los deportistas, apoyan la creación de centros con grandes equipamientos, aunque siempre sujetas a la coyuntura económica y social que, en momentos como el actual, implica escasez de personal y equipamientos.

La incorporación de especialistas en Medicina del Deporte a las instituciones de la Seguridad Social, probablemente en centros de salud, sería un paso para incorporar a estos profesionales en un área tan importante como es la medicina preventiva.

Son frecuentes los cursos, symposiums, jornadas, congresos, nacionales e internacionales organizados en territorio español. Todo ello con la idea de la formación continuada para el médico del deporte, actividad esencial teniendo en cuenta las carencias que ha existido en el pasado.

El futuro de la Medicina del Deporte en España es prometedor, a pesar de las dificultades presentes. En cualquier caso, habrá que esperar para conocer cuál va a ser el futuro de la Medicina del Deporte en la Unión Europea.

Tema de especial actualidad en nuestro días dentro del mundo de la Medicina del Deporte y por el que no debemos pasar de puntillas es el dopaje. Es una lacra entre nuestros atletas que con la colaboración decidida de todos debe ser erradicada.

Con todo conviene no olvidar que el doping no es más que un reflejo de la sociedad en la que vivimos y en la que prima el éxito, aun a costa de graves riesgos para la salud. Toda lucha que se emprenda contra el dopaje, debe buscar las máximas garantías éticas en la práctica deportiva, asegurando la igualdad de condiciones en la competición de forma tal, que los resultados dependan de la preparación y aptitudes de los deportistas y no de la administración de sustancias para mejorar el rendimiento. Preservar la salud con la práctica del ejercicio requiere no provocar alteraciones y/o patologías en la persona que lo practica.

El enfoque para afrontar esta delicada temática debe ser multidisciplinar con implicación prioritaria de las administraciones públicas a través de la nueva ley antidopaje, aprobada por el pleno del Congreso el 13 de junio de 2013, que adapta totalmente la normativa española al Código Mundial Antidopaje. Debe seguir la educación de nuestros deportistas y su entorno para que no se cometan errores por desconocimiento de sustancias o métodos prohibidos y continuando con la información a medios de comunicación, padres y directivos de clubes.

Es momento de reflexión en materia de dopaje; es nuestro deber velar por la salud de nuestros deportistas. La participación en materia de dopaje de algún médico del deporte es un asunto deontológicamente reprochable, profesionalmente detestable y está absolutamente penalizado. El deporte no puede estar medicalizado. El camino a recorrer es arduo pero las líneas de actuación son claras: esfuerzo, trabajo y el respeto por la Medicina del Deporte en un marco estricto de ética personal y profesional.

## Bibliografía

1. T. Robledo de Dios, R. Ortega Sánchez-Pinilla, C. Cabezas Peña, D. Forés García, M. Nebot Adell y R. Córdoba García. Recomendaciones sobre el estilo de vida. *Aten Primaria* 2003;32 Supl 2:30-44

# La falta d'expressió de MICA en pacients amb càncer de bufeta significa un pitjor pronòstic

*Lack of MICA Expression Predicts a Worse Prognosis in Patients with Bladder Cancer*

**Mauricio Orozco-Levi**<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup>, **Alba Ramírez-Sarmiento**<sup>1, 2, 3, 5</sup>, **Michael Borchers**<sup>6</sup>,  
**Cristiane Murta-Nascimento**<sup>7, 8</sup>, **Francesc Macià**<sup>7, 8</sup>,  
**Beatriz Casado**<sup>1</sup>, **Maeba Polo**<sup>1</sup>, **Andrea Caballero Benitez**<sup>1</sup>,  
**Fredy Díaz-Quijano**<sup>9</sup>, **Antoni Gelabert i Mas**<sup>10</sup>

1.- Grup de Recerca en Lesió, Resposta Immune i Funció Pulmonar (LIF), Institut Municipal d'Investigació Mèdica del Hospital del Mar (IMIM), 2.- Centro de Investigación Biomédica en Xarxa de Malalties Respiratòries (CIBERES), Institut de Salut Carles III, Ministeri de Ciència i Tecnologia, Espanya; 3.- Departament de Pneumologia, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, Espanya, 4.- Departament de Ciències Experimentals i el de Salut de la Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Espanya, 5.- Departament de Pneumologia, Fundació Cardiovascular de Colòmbia, Santa Marta, Colòmbia, 6.- Departament de Salut Ambiental, Universitat de Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EUA, 7.- Epidemiology i Serveis de Salut Departament d'Avaluació, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, Espanya; 8.- Consorcio de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Espanya; 9.- Organización Americana para la Promoción de la Investigación en Salud (OL-FIS), Bucaramanga, Colòmbia, 10.- Departament d'Urologia, Grup de Recerca en Tumors Sòlids de la Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Espanya

## Correspondencia

Antoni Gelabert-Mas  
Servei i Càtedra d'Urologia - Hospital del Mar, IMAS.  
08003 · Barcelona.  
Tel: + 034 93 248 32 31  
e-mail: Agelabert@hospitaldelmar.cat

**Recibido:** 12 – II – 2013

**Aceptado:** 4 – III – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.02.11

## Resum

**Antecedents:** el càncer de bufeta urinària i de pulmó es troben entre els deu tipus de càncer més comuns en ambdós sexes. El receptor NKG2D i un dels seus lligants, MICA, s'associen amb el tabaquisme i la susceptibilitat de patir malaltia pulmonar obstructiva crònica i càncer de pulmó.

**Objectiu:** esbrinar si el sistema NKG2D-MICA s'associa amb altres càncers epitelials relacionats amb l'hàbit de fumar com el càncer de bufeta.

**Disseny, Escenari i Participants:** 70 casos primaris de càncer de bufeta no múscul invasiu van ser examinats per detectar l'expressió de MICA i CD8 +, CD4 + i la infiltració de cèl·lules NK. La majoria dels pacients (n = 55, 78,6%) eren fumadors actuals o anteriors.

**Metodologia:** la tecnologia de microarrays (TMA) va ser triada per avaluar MICA i l'infiltració tumoral de limfòcits en les mostres de càncer de bufeta. Es varen utilitzar Curves de Kaplan-Meier i l'anàlisi univariant de Cox per avaluar la recaiguda, mortalitat total per càncer i la mortalitat específica per càncer de bufeta.

**Resultats i limitacions:** MICA es va expressar en la majoria dels espècimens de càncer examinats (és a dir, 70%). La recaiguda del càncer de bufeta no es va associar amb l'estat d'expressió de MICA (log rank p = 0,1123). No obstant això, ha existit una associació significativa entre l'expressió de MICA i l'alta mortalitat per càncer de bufeta (HR = 0,25; IC95% = 0,06-0,97). Limfòcits CD4 + i CD8 + es van trobar a la majoria (64%) de les mostres de tumors infiltrants. Les cèl·lules que expressen el receptor NKG2D es van trobar només en el 3% de les mostres. No hi havia cap funció lineal entre les cèl·lules NKG2D +, el nombre o proporció de cèl·lules CD4 + i CD8 + i TIL.

**Conclusions:** MICA s'expressa només en una proporció significativa de carcinomes de bufeta. L'expressió de MICA s'associa amb avantatges significatius en la supervivència davant el càncer de bufeta. El sistema NKG2D-MICA podria representar un mecanisme comú involucrat en la història immunopatològica i natural de les neoplàsies vesicals.

**Paraules clau:** Càncer de bufeta; lligants NKG2D, MICA, supervivència i pronòstic.

**Fons de suport:** Aquest treball va ser recolzat per beques dels CIBER de Malalties Respiratòries (CIBERES), Institut de Salut Carlos III (ISCIII), Ministeri de Ciència i Tecnologia, Espanya, FEDER ISCIII-(PI08-1612) i el Fons d'Investigació Sanitària (FIS), Ministeri de Ciència i Tecnologia, Espanya (PI: 02/0468).

## Abstract

**Background:** Bladder and lung cancer are among the ten most common cancers in both genders. The NKG2D receptor and one of its ligands, MICA, are associated with smoking and susceptibility to both chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer.

**Objective:** We hypothesized that NKG2D-MICA system was associated with other smoking-related epithelial cancers such as bladder cancer.

**Design, Setting, and Participants:** 70 cases of primary non-muscle invasive bladder cancer were screened for the MICA expression and CD8+, CD4+ and NK cell infiltration. Most patients (n = 55, 78.6%) were current or former smokers.

**Measurements:** Tissue microarray (TMA) technology was chosen to evaluate MICA and tumor infiltrating lymphocytes in samples with confirmed bladder cancer. Kaplan-Meier curves and univariate Cox analysis was used to assess relapse, all-cancer mortality and specific bladder cancer mortality.

**Results and Limitations:** MICA was expressed in most cancer specimens examined (i.e., 70%). Relapse of bladder cancer was not associated with the status of MICA expression (log rank  $p = 0.1123$ ). Nevertheless, a significant association existed between high MICA expression and bladder cancer mortality (HR = 0.25; CI95% = 0.06 - 0.97). Tumor infiltrating CD4+ and CD8+ lymphocytes were found in the majority (64%) of samples. Cells expressing the NKG2D receptor were found in only 3% of the samples. There was no linear function between NKG2D+ cells and number or ratio of CD4+ and CD8+ TIL.

**Conclusions:** MICA is expressed in a significant proportion of bladder carcinomas. MICA expression associates with significant survival advantages in the face of both all-cancer and bladder cancer. The NKG2D-MICA system could represent a common mechanism involved in the immunopathology and natural history of bladder neoplasms.

**Keywords:** Bladder Cancer; NKG2D Ligands; MICA; Survival; Prognosis

## Introducció

El càncer vesical i el càncer de pulmó es troben entre els deu principals tipus de càncer més comuns en ambdós sexes a tot el món<sup>1</sup>. L'incidència de càncer de bufeta urinària es distribueix irregularment a Europa, sent més comú en les regions del sud, i menys comú en les regions del nord<sup>2,3</sup>. Als EUA, 215.000 nous casos de càncer de pulmó i 69.000 nous casos de càncer de bufeta es diagnostiquen cada any<sup>4,5</sup>. A Europa, gairebé 134.000 nous casos de càncer de bufeta son diagnosticats anualment. A Espanya, 23.000 nous casos de càncer de pulmó i 13.000 casos de càncer de bufeta es diagnostiquen cada any. Existeix una forta associació amb el consum de tabac per ambdós tumors<sup>6</sup>.

El comportament clínic dels tumors de bufeta de baix risc en pacients que son controlats per un llarg període de temps, en alguns casos s'assisteix al desenvolupament d'un segon tumor primari<sup>7</sup>. Els estudis epidemiològics han mostrat que després de vuit anys de seguiment del càncer de bufeta, els pacients mostren un augment del risc d'una segona neoplàsia no urinària<sup>1,8,9</sup>. També s'ha informat d'un augment del risc relatiu de càncer de pulmó entre els pacients amb càncer de bufeta<sup>10,11</sup>. Espanya és el país europeu líder en termes de la incidència de càncer de pulmó i de mortalitat conseqüència d'aquesta dada. Els dos tumors comparteixen el comú factor etiològic del tabac<sup>1</sup>. Les cèl·lules immunes per tal de controlar la inflamació i promoure la reparació, elimina les cèl·lules sotmeses a lesions o estrès. S'han descrit diverses vies que permeten detectar i eliminar aquestes cèl·lules<sup>12</sup>. Un mecanisme ben descrit que proporciona un vincle entre l'estrès cel·lular epitelial causat el tabaquisme i l'activació immune de les cèl·lules NK, involucra l'activació del receptor del grup 2D (NKG2D, també coneguda com KLRK1)<sup>13</sup>. Re-

centment s'ha demostrat que el fumar cigarrets induïx l'expressió de lligant de NKG2D en les cèl·lules epitelials pulmonars<sup>14</sup>, implicant l'activació del receptor NKG2D com un mecanisme d'enllaç entre l'estrès cel·lular epitelial induït pel tabaquisme crònic i activació dels limfòcits en els teixits pulmonars.

**El paper del complex receptor-ligand NKG2D** en el desencadenament de les respostes immunes en els fumadors també pot influènciar vies extrapulmonars provocant l'activació del sistema immune que condueix a formes d'autoimmunitat o d'un altre tipus d'immunopatologia<sup>13,15</sup>. El lligant NKG2D no s'expressa en teixits adults sans, però són induïts per la infecció, la transformació i dany d'ADN<sup>13,15</sup>. S'han identificat en éssers humans múltiples famílies de lligants NKG2D estructuralment diferents. S'han identificat dues famílies de lligants de NKG2D: la MHC de classe I relacionades molècules MICA i MICB i les proteïnes d'unió UL-16. El receptor NKG2D s'expressa en teixit circulant i els limfòcits i les cèl·lules estressades es reconeixen directament a través de lligants expressats en la superfície cel·lular. Receptors de NKG2D s'expressen gairebé exclusivament en limfòcits citotòxics (és a dir, cèl·lules T CD8+, cèl·lules NK, cèl·lules NK T, i  $\gamma\delta$  + cèl·lules T) i pot induir directament la citòlisi cel·lular, millorar funcions immunes innates i modular la resposta immune adaptativa.

**La nostra hipòtesi** es que la regulació aberrant negativa dels lligants NKG2D, NKG2D receptor, o tots dos, pot conduir a l'evasió de les cèl·lules estressades de bufeta i es transforma per contra en immunovigilància en els fumadors de cigarrets. Examinem el càncer de bufeta com una forma de tumor epitelial associada amb el tabaquisme crònic, ja que permet la determinació del deteriorament de l'immunovigilància local i en d'altres òrgans

extrapulmonars relacionats amb fumar cigarrets. Per tant, es va intentar avaluar en aquest estudi, en primer lloc, si l'expressió de les molècules MICA de la bufeta és relacionada amb la presència de càncer de bufeta en fumadors de cigarrets; segon, si limfòcits NKG2D + de tumors infiltrants (NKG2D + TIL) estan presents en aquests tumors; i tercer, si aquestes característiques immunopatològiques es reflecteixen als resultats clínics a llarg termini, com la recaiguda del càncer de bufeta i la supervivència específica de la malaltia.

## Mètodes

**Ètica i disseny de l'estudi.** Aquest estudi va ser dissenyat segons les directrius per a la investigació en éssers humans <sup>16</sup> i aprovat pel Comitè d'Investigació Humana de l'Hospital del Mar (IMIM). Els propòsits i característiques de l'estudi s'expliquen completament al pacient, sense revelar cap hipòtesi a priori, i de cada participant es va obtenir el consentiment escrit informat.

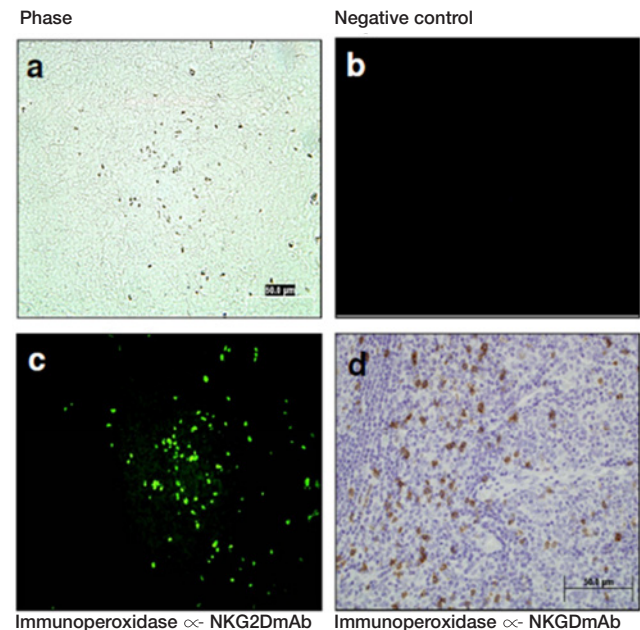
**Definició dels casos.** Per cada pacient que s'ha inscrit com un cas, un de diagnòstic de càncer de bufeta no múscul invasiu s'hi va incorporar. Per dur a terme aquest estudi es va utilitzar com a font d'informació la base de dades proporcionada pel Registre de Càncer de l'Hospital del Mar.

**Les mostres de teixit.** Es va construir un Tissue Microarray (TMA) de 127 casos consecutius de càncer vesical primari no múscul invasiu amb un mínim de 5 anys de seguiment, i format per 127 cilindres de 0,6 mm de diàmetre, i va ser analitzat. El TMA incloïa cinc cilindres d'altres teixits per al control intern, que serveix per guiar la lectura. La construcció de la micromatriu de teixit de la bufeta s'ha descrit anteriorment <sup>17</sup>. No hi ha cap cas corresponent a pacients que havien rebut radioteràpia o quimioteràpia sistèmica. Diferents patòlegs experts van avaluar els cilindres tumorals. Totes les mostres van ser de carcinoma urotelial no múscul infiltrant. La distribució per grau i estadi, foren classificats segons (UICC/99) com es descriu a la **Taula 1**. Les laminetes per fer l'estudi tenien entre 125 i 72 cilindres, considerant la pèrdua habitual de mostres durant el processament.

**Fonts d'anticossos.** Anti-MIC 1 anticòs monoclonal (clon AMO1, Biotecnologies anticòs monoclonal MICA-Immatics, Tübingen, Alemanya), anti-CD4 anticòs monoclonal (clon 4B12, Ref M7310, Dako, Dinamarca.), Anti CD8 anticòs monoclonal (clon C8/144B, Ref M7103., Dako, Dinamarca), anti NKG2D anticòs monoclonal (clon 1D11, ref. 14-5878, Bioscience, San Diego, CA, EUA).

**Immunodetecció de l'expressió de NKG2D.** Varen ser incloses mostres d'amígdala humans com a controls positius de CD8, CD4, i cèl·lules NKG2D + utilitzant qualsevol de les tècniques de tinció d'immunofluorescència

o immunohistoquímica recent. Van ser incloses microfotografies de contrast de fase i dels controls negatius. L'expressió de NKG2D es va confirmar utilitzant tant microscopia fluorescent com de llum visible (**Figura 1**).



**Figura 1.** Els controls positius de cèl·lules NKG2D + utilitzant tècniques de tinció ja sigui immunohistoquímica o immunofluorescent. Microfotografies representatives de mostres d'amígdala humana. Es van incloure els controls de fase (a) i negatius (b). L'expressió de NKG2D es va confirmar usant tant fluorescent (c) com microscopia de llum visible (d).

**Immunodetecció de l'expressió de MICA i quantificació de immunoreactividad MICA.** Es va utilitzar tinció indirecte amb immunoperoxidassa per quantificar l'expressió de MICA en biòpsies de teixit de bufeta. La **Figura 2** mostra una tinció representativa MICA en mostres de bufeta neoplàsiques. Les imatges que es mostren per a) isotipo amb control de seccions tenyides, b) seccions tenyides de MICA i c) seccions tenyides amb MICA modificades per ordinador com es descriu a continuació. Es van fixar de manera immediata mostres de teixit de bufeta en formalina al 10% i tamponada neutra a 4 ° C durant 24 hores i després es van processar per a la secció de parafina. Seccions de teixits de sis micres de gruix van ser tenyides per IHC utilitzant un mètode indirecte d'immunoperoxidassa (The Binding Site, UK). Totes les biòpsies van ser processades utilitzant un processador automàtic de teixits. Les seccions es rehidrataven i es van bloquejar per a la peroxidassa endògena utilitzant 0,3% d'hidrogen peròxid. L'especificitat de la immunoreactividad es va avaluar mitjançant una apropiada concordança, no rellevant per l'anticòs de control (IgG1, BD, Pharmingen), que es va incloure com un control negatiu. El control del anticòs monoclonal estima la unió no específica d'anticossos diària primaris a antigens de superfície cel·lular perquè van mostrar una menyspreable reactivitat

creuada amb antigens de la superfície cel·lular en seccions de teixit. Controls d'isotipo es van usar a idèntiques concentracions i condicions de tinció com l'anticòs primari. A més, els frotis de cèl·lules HeLa (les cèl·lules HeLa són positives per MICA) es van incloure amb els controls com tinció positiva. Es van avaluar les imatges microscòpiques utilitzant un microscopi i una càmera d'imatge digital. Les micrografies de biòpsies de bufeta es van obtenir en un augment final de 40 x.

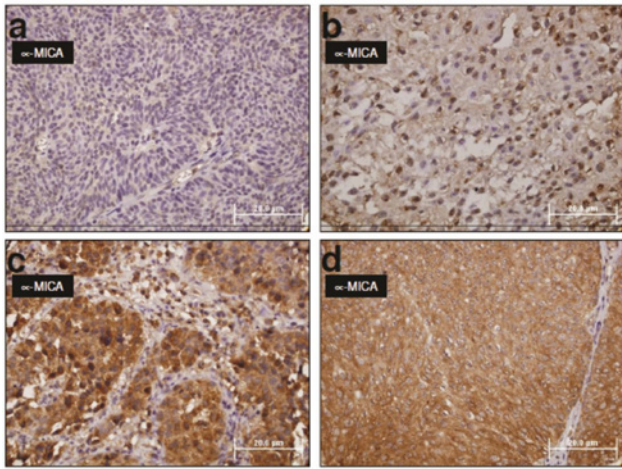
**Anàlisi d'imatges assistides per ordinador.** Les mesures de perfil es van realitzar amb ajuda d'ordinador d'anàlisi d'imatge (Computer-Assisted-Image-Analysis (CAIA) i software (Image J1.37, Wayne Rasband, els Instituts Nacionals de Salut, EUA. <http://rsb.info.nih.gov/ij>). La **Figura 3** mostra els diferents passos involucrats en la quantificació de MICA en biòpsies de neoplàsia vesical per CAIA. CAIA es considera un mètode eficaç de quantificació quan es comparen les característiques de tinció entre els grups experimentals. CAIA permet l'extracció de dades en 2D, com a fracció d'àrea (àrea tacada total) i distribució. CAIA es basa en la capacitat de separar netament o per segments una estructura d'interès del conjunt mitjançant una diferència física, tal com color, per facilitar la segmentació de color vermell/marró de cèl·lules epitelials tenyides en blau a nivell nuclear de les seccions del conjunt del teixit. El mètode converteix la RGB (ver-

mell-Red, verd-Green, i blau-Blue) en compostos HSI (matis-Hue, saturació-Saturation, intensitat-Intensity). La configuració del llinar de color per la discriminació òptima entre la tinció marró i blau en aquest sistema es van fixar abans de l'anàlisi i es deixà sense canvis durant tot l'experiment. A més, un investigador que desconeixia la patologia clínica va revisar les imatges de cada mostra individualment per confirmar tant la seva presència a la diapositiva, i la presència de teixit tumoral dins la mostra. La immunorreactivitat es va quantificar utilitzant el to (color de longitud d'ona) i saturació (quantitat de color) de la reacció en les cèl·lules epitelials. Es va utilitzar els valors mínims per segmentar l'àrea epitelial en les imatges sobre la base de nivells de gris. La selecció es basa automàticament en el llinar de l'histograma. El llinar estava habilitat, les àrees epitelials positives es mostren en vermell i fons blanc (**Figura 3**). Amb aquest mètode, les descripcions positives de color eren prou ampli per incloure totes les característiques de interès i prou estrictes per excloure el fons. A causa dels diversos tons de color entre diferents biòpsies, l'anàlisi de la immunorreactivitat de MICA es va restringir només a una escala binomial segons àrea epitelial normal tacada a la superfície global de cada matriu de biòpsia. La raó és que la immunorreactivitat de MICA era positiva quan la mostra de la biòpsia va mostrar un patró de reacció de color vermell / marró més gran que el llinar de fons. El fonament per immunorreactivitat negativa

**Tabla 1.** Característiques Demogràfiques i clíniques de l'estudi dels pacients segons l'expressió de MICA en el tumors vesical.

MICA status	MICA (-)	MICA (+)	p-value
Patients, n (%)	21 (30)	49 (70)	
<b>Gender, n (%)</b>			
Male, n (%)	18 (31.0)	40 (69.0)	>0.05
Female, n (%)	3 (25.0)	9 (75.0)	
<b>Age, years</b>			
Mean (SD)	71.0 (11.5)	71.2 (9.9)	>0.05
<b>Current smoking</b>			
	>0.05		
No, n (%)	15 (33.3)	30 (66.7)	
Yes, n (%)	6 (24.0)	19 (76.0)	
<b>Smoking index</b>			
Pack-year, mean (SD)	56 ± 34	48 ± 29	>0.05
<b>Cigarettes per day in the last year</b>			
Mean (SD)	15 ± 14	12 ± 12	>0.05
0, n (%)	9 (12.9)	25 (35.7)	>0.05
1 - 20, n (%)	4 (5.7)	15 (21.4)	
>20, n (%)	8 (11.4)	9 (12.9)	
Total, n (%)	21 (30.0)	49 (70.0)	
<b>Time since quitting smoking</b>			
Never smoker, n (%)	8 (11.4)	19 (27.1)	>0.05
Quitted >1 year, n (%)	9 (12.9)	19 (27.1)	
Quitted <1 year, n (%)	4 (5.7)	11 (15.7)	
Total, n (%)	21 (30.0)	49 (70.0)	
<b>Histological grade</b>			
1, n (%)	1 (25.0)	3 (75.0)	>0.05
2, n (%)	12 (31.6)	26 (68.4)	
3, n (%)	8 (30.8)	18 (69.2)	
Total, n (%)	21 (30.0)	49 (70.0)	
<b>Secondary bladder cancer</b>			
No, n (%)	17 (29.8)	40 (70.2)	>0.05
Yes, n (%)	4 (30.8)	9 (69.2)	
Total, n (%)	21 (30.0)	49 (70.0)	
<b>Secondary lung cancer</b>			
No, n (%)	19 (28.8)	47 (71.2)	>0.05
Yes, n (%)	2 (50.0)	2 (50.0)	
Total, n (%)	21 (30.0)	49 (70.0)	

és que la immunorreactivitat va ser equivalent o per sota del fons (és a dir, estructures com ara interstici marcat amb una intensitat similar). Van ser utilitzats com a controls d'uroteli normal, seccions de 6 subjectes no fumadors.



**Figura 2.** Molècules MICA s'expressen en el càncer de bufeta. Tinció immunohistoquímica de molècules MICA (AM01 mAb) en mostres parafinades. Microfotografies representatives (microscopi de llum) de les mostres on s'observen graus variables d'expressió de MICA. Idèntiques condicions de tinció simultània es van utilitzar per a tots els casos. L'expressió de MICA estava absent o sota dels límits de detecció (a) en algunes mostres de tumor, mentre que la majoria de les mostres van mostrar una clara evidència de l'expressió de MICA amb tinció positiva afeïda (b), irregular (c) o difusa (d).

**L'anàlisi estadística** de les dades de l'estudi es van realitzar amb el paquet estadístic SPSS (versió 15 per a Windows, SPSS, Chicago, IL). En primer lloc, chi-quadrat o la prova exacta de Fisher es va utilitzar per avaluar la relació entre l'expressió de MICA i característiques del pacient i la malaltia. Els punts finals d'interès van ser: recaiguda, definit com el temps de diagnòstic a la reaparició del tumor, i supervivència càncer específica on els pacients que van morir com a conseqüència del seu càncer de bufeta o un altre, i es van explicar com fracassos. Els pacients que no presentaven cap esdeveniment fins al final de l'estudi, els que es van perdre durant el seguiment i els que van morir per altres causes van ser censurats ja sigui en la visita mèdica passada o en la mort. Les corbes de supervivència es van estimar mitjançant corbes de Kaplan-Meier i les diferències entre les categories de cada variable es va avaluar mitjançant la prova de log-rank i regressió de Cox univariant. La significació es va establir en  $p \leq 0,05$ .

## Resultats

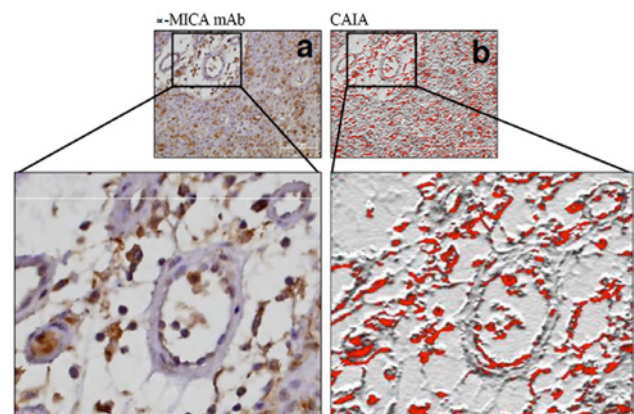
En el nostre estudi, 70 casos de càncer primari vesical no múscul-invasiu i seccions de uroteli normal de 6 pacients no fumadors (controls), van ser examinats per detectar l'expressió de MICA, CD8 +, CD4 + i cel·lules infiltrants NKG2D + utilitzant la tecnologia TMA. Les principals característiques demogràfiques i clíniques dels pacients de l'estudi es mostren a la **Taula 1**. Tots els pacients eren

adults, amb una major proporció de mascles. La majoria dels pacients ( $n = 55$ , 78,6%) eren fumadors actuals o exfumadors, mentre que 29 (22,8%) pacients mai van ser fumadors. Cap dels pacients van ser exposats a materials cancerígens coneguts a la feina o a casa.

Durant el seguiment, 13 (18,6%) pacients van tenir un segon tumor primari, i 4 (5,7%) van ser diagnosticats amb càncer de pulmó primari. En els propers 5 anys després del diagnòstic de càncer de pulmó, tots els pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó en estadi tardà va morir. Només un pacient amb càncer de pulmó en estadi primerenc viu després de la quimioteràpia, i mostrà remissió parcial del tumor. MICA es va expressar en la majoria dels espècimens de càncer examinats (és a dir, 70%, **Taula 1**). La mitjana d'intensitat de la tinció de MICA s'utilitza per separar els dos grups corresponents a l'expressió d'alt i baix. No hi va haver tinció visible dels compartiments nuclears o l'estroma.

**Limfòcits infiltrants de tumors (TIL)** es van trobar en 64% de les mostres. Les cel·lules que expressen receptor NKG2D es van trobar només en 3% de les mostres i amb una densitat molt baixa ( $0,2 \pm 1,1$  cel·lules NKG2D per unitat d'àrea  $1000 \mu m^2$ ). No existia una funció lineal entre cel·lules NKG2D + i el nombre o la proporció de CD4 + i CD8 + TIL. La densitat de NKG2D + TIL no va mostrar associació estadística amb la categoria d'expressió de MICA per les cel·lules tumorals (**Figura 4**).

**L'expressió de MICA en el càncer de bufeta i l'hàbit de fumar.** L'expressió de MICA no es va correlacionar amb el tabaquisme. Per avaluar si aquesta manca d'associació en els tumors pot ser interpretada com una finestra de relació inversa en el temps transcorregut sense fumar i l'expressió de MICA +, es van incloure en l'anàlisi.



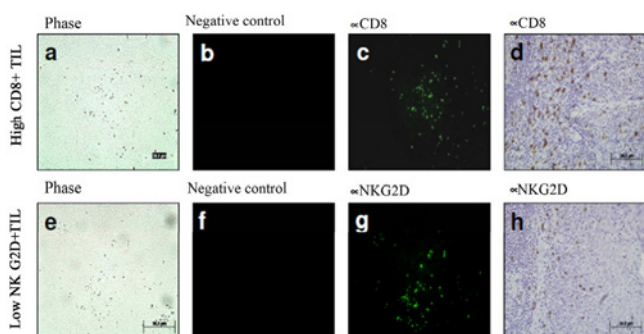
**Figura 3.** L'expressió MICA es pot trobar tant en cel·lules tumorals com capil·lars. La immunoperoxidasa i la imatge CAIA revelada una clara evidència que no només les cel·lules canceroses de la bufeta, sinó també els tumor capil·lars mostren l'expressió de MICA. No obstant això, les implicacions potencials en termes de immunovigilància sistèmica segueixen sense estar clares.

**Taula 2 .** Regressió Univariant de Cox per expressió de MICA en el tumors dels pacients amb tumors vesicals no-muscle invasius. Events i Hazard Ratio (HR) presentat per cada cas segons l'expressió de MICA. Associació entre expressió de MICA i and resultats clínics.

Expressió de MICA en el tumor	MICA- (n = 21)	MICA+ (n = 49)	HR (95% CI)	p value
<b>Mortalitat Total</b>	11 (52.4%)	20 (40.8)	0.47 (0.21 - 1.05)	0.07
<b>Mortalitat de tots els cancers</b>	7 (33.3%)	9 (18.4%)	0.22 (0.07 - 0.76)	0.02
<b>Mortalitat cancer vesical</b>	5 (23.8%)	5 (10.2%)	0.16 (0.03 - 0.8)	0.03
<b>Recidiva</b>	13/20 (65%)	23/48 (47.9%)	0.62 (0.31 - 1.23)	0.17

El temps transcorregut (en anys), entre que els pacients deixen de fumar i el moment de la cirurgia no van mostrar associació significativa amb l'expressió de MICA + en els tumors (**Taula 1**). A més, hem volgut avaluar una potencial relació dosi-efecte entre el grau de consum de cigarrets (com un índex d'exposició al fum de tabac) i l'expressió de MICA +. Els pacients no fumadors es van incloure com a referent. Amb independència de la cohort, no es van trobar diferències en la taxa de tabaquisme acumulat (paquets-any) i expressió + de MICA (**Taula 1**).

de supervivència del grup amb expressió baix de MICA va ser de 49 mesos, en comparació amb 66 mesos per al grup amb alts nivells d'expressió. En l'anàlisi de regressió de Cox, els pacients amb nivells elevats d'expressió de MICA presenten una disminució del risc de mort per de càncer de bufeta en comparació amb aquells amb nivells baixos (HR = 0,25; IC95% = 0,06-0,97, p = 0,045) (**Taula 2, Figura 5**).



**Figura 4.** En mostres de càncer de bufeta, una regulació a la baixa de l'aparent expressió NKG2D existeix com es mostra en aquest cas per les diferències en limfòcits infiltrants de tumor (TIL) CD8 + vs + NKG2D).

**L'expressió de MICA en el càncer de bufeta i associació amb el pronòstic.** Quan es consideren en l'anàlisi univariada contra els factors clínic-patològics, l'expressió de MICA + no es va associar amb la ubicació o el nombre de tumors ni el grau de diferenciació cel·lular. El seguiment a llarg termini va mostrar recaiguda del càncer en 55 (43,3%) dels casos (**Taula 2**). Els nivells d'expressió de MICA no va mostrar efecte en recaiguda (log-rank, p = 0,1123). No es va observar una associació entre l'expressió de MICA en bufeta i el desenvolupament de càncer de pulmó. La taxa de supervivència a 5 anys va ser del 87% (**Taula 2, Figura 5**). Durant el període de seguiment, 14 (20%) dels pacients van morir per càncer i 10 d'ells van ser pel càncer de bufeta. Els pacients amb alta expressió de MICA va mostrar avantatges significatives en la supervivència quan es van analitzar per separat per l'efecte tant en la mortalitat per tots els càncers (14,3% vs 33,3%; log rank p = 0,02) com la mortalitat específica per càncer (10,2% vs 23,8%; log rank p = 0,03), en comparació amb el grup MICA (-) (**Taula 2, Figura 5**). La mitjana

## Discussió

Aquest estudi és una visió de l'expressió de MICA i lligant NKG2D + en limfòcits infiltrants de tumor de una cohort de pacients amb càncer de bufeta primari. Emprant la tecnologia Tissue-microarray, investiguem l'associació de l'expressió de MICA i les característiques clínic-patològiques i el seu efecte sobre el pronòstic de càncer de bufeta. L'anàlisi dels especimens mostren que l'expressió de MICA és freqüent en el càncer de bufeta. No obstant això, un grup dels tumors presenten nivells baixos o indetectables d'expressió de MICA. Aquests tumors MICA-negatius no mostren associació amb l'hàbit de fumar o la diferenciació cel·lular. Els limfòcits tumor infiltrants NKG2D + estaven presents en una proporció petita d'aquests tumors. Els tumors MICA negatius s'associen amb un major risc de mort per càncer de bufeta o de mort per tots els càncers. L'expressió de MICA i NKG2D en les cèl·lules NK i limfòcits CD8 + pot ser un bon indicador en pacients immunodeprimits pel que fa al creixement tumoral en el cos.

El nostre estudi demostra que l'expressió de les molècules MICA és molt freqüent en el càncer de bufeta. Els limfòcits infiltrants de tumor NKG2D+ estaven presents en una petita proporció d'aquests tumors. La identificació d'antígens associats amb la destrucció del tumor és un objectiu principal de la immunologia del càncer. Diverses tècniques genètiques i bioquímiques han posat de manifest una àmplia gamma de productes dels gens que provoquen el reconeixement immune en pacients amb càncer, però la importància biològica d'aquestes respostes en la majoria dels casos és difícil d'entendre. Mentre que alguns vinculen les regressions tumorals en el context de l'adopció de teràpies cel·lulars o vacunes contra el càncer, les possibles funcions de la immunitat a la majoria dels antígens en la patogènesi de la malaltia i els resultats clínics encara no s'han dilucidat. Una de les estratègies per a la caracterització d'antígens amb potencial clínic significatiu



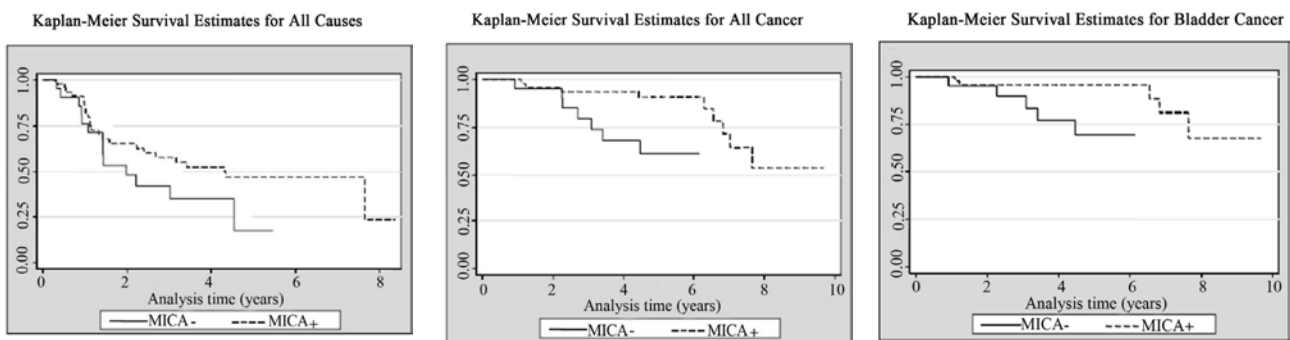
de reconeixement immune implica l'estudi dels pacients que aconseguixen diferents (durador davant no durador) beneficis clínics de les actuals estratègies de tractament basades en les guies terapèutiques. A través d'aquest enfocament, hem demostrat que MICA-NKG2D s'expressen de forma aberrant en la majoria dels tumors de bufeta.

La tecnologia TMA permet avaluar l'expressió de proteïnes en un gran nombre de mostres de forma simultània, en un sol bloc, disminuint les diferències interobservador i de processament<sup>18</sup>. Múltiples estudis han demostrat que els resultats obtinguts en les TMA són altament representatius dels teixits dels donants, malgrat el petit tamany de les mostres individuals<sup>19</sup>. Això permet que la identificació de les grans tendències en els patrons d'expressió i la correlació entre l'expressió, les característiques clíniques patològiques i el pronòstic del pacient<sup>19</sup>. Estudis anteriors han avaluat l'expressió intracel·lular de p16 i p21 de productes gènics per càncer de bufeta no múscul invasiu per avaluar el seu possible paper com a factors pronòstic, però va mostrar no tenir valor predictiu independent estadísticament significatiu<sup>20</sup>. Els nostres resultats són consistents amb les dades de Cathro et al.<sup>21</sup> que descriu l'expressió d'MICA amb un TMA de 167 cistectomies per carcinoma vesical primari. 128 van ser carcinoma urotelials. En aquest estudi, MICA estava menys tenyida que en el carcinoma urotelial que l'uroteli en condicions normals. Amb una mitjana de 3,6 anys de seguiment, la pitjor supervivència significativament es va associar amb una puntuació més alta delta en el carcinoma urotelial i una puntuació inferior calreticulina en tots els tipus de tumors. Delta i expressió de proteïna calreticulina es va associar amb la supervivència en carcinoma urotelial i en tots els tipus de carcinoma de bufeta, respectivament. Aquests resultats són consistents amb els nostres resultats i suggereixen que els defectes de MICA tenen un paper en el curs clínic del carcinoma de bufeta.

Evidències disponibles impliquen l'activació del receptor NKG2D com enllaç mecànic entre l'estrès cel·lular epitelial i activació dels limfòcits en els teixits epitelials. Expressió lligant NKG2D és generalment absent en els teixits sans,

però pot ser induïda en la infecció, i per estímuls d'estrès de cèl·lules<sup>22</sup>. El lligand NKG2D es també àmpliament expressat en tumors primaris sòlids i leucèmia<sup>23</sup>. En els pacients amb càncer MICA+ o MICB+, tumors infiltrants i cèl·lules sistèmiques NK i CD8+ T expressen sovint poc NKG2D i estan compromeses funcionalment<sup>24</sup>. Aquest estat s'ha atribuït a que actuen en MICA i MICB solubles de tumors sòlids i leucèmies associades a una metaloproteïna<sup>25</sup>. Aquest mecanisme podria explicar la selecció de les cèl·lules tumorals que sustenten que l'expressió de MICA i / o MICB i, en lloc de suggerir l'activació immune crònica, "preduï" que sostenia expressió NKG2D lligant en viu seria promoure la supressió immune crònica<sup>26</sup>.

Recentment hem demostrat que el tabaquisme produeix l'expressió aberrant del lligand NKG2D en cèl·lules epitelials pulmonars<sup>14</sup>. Ús d'epiteli pulmó murí primari aïllat de ratolins crònicament exposats a fum de cigarreta i cultius de cèl·lules epitelials exposades a fum de la cigarreta obtinguts in vitro, hem demostrat que induïx l'expressió del lligand NKG2D del RAET 1 (transcripció primerenca del àcid retinoic), així com citotoxicitat mediada NKG2D. A més, un model genètic induïble d'expressió RAET1 en les cèl·lules epitelials pulmonars de ratolins va produir una severa malaltia pulmonar (fenotip enfisematos) caracteritzat per apoptosi epitelial i l'augment d'activació de CTL, que va poder ser revertit pel bloqueig de l'activació NKG2D. També es va avaluar si l'expressió del lligand NKG2D es corresponia amb malaltia pulmonar en pacients humans mitjançant la tinció de les vies respiratòries i en els teixits perifèrics de pulmó dels no fumadors, els fumadors amb funció pulmonar normal i fumadors actuals i anteriors amb MPOC. L'expressió del lligand NKG2D era independent de l'expressió del receptor NKG2D en pacients amb MPOC, demostrant que l'expressió lligant és el factor limitant en l'activació de CTL. D'altra banda, l'expressió de MICA a les vies respiratòries es va associar estadísticament amb la presència de càncer de pulmó<sup>14</sup>. Aquests resultats demostren que l'expressió aberrant, persistent del lligand NKG2D en l'epiteli pulmonar contribueix al desenvolupament de patologies amb MPOC, i està potencialment associat amb aparició de càncer per una alteració adquirida de l'immunovigilància.



**Figura 5.** Curves Kaplan-Meier per (a) totes les causes, (b) Tots els tipus de càncer; i (c) en càncer de bufeta d'acord amb l'expressió MICA en els pacients amb tumors de bufeta no múscul invasius.

En aquest estudi, l'anàlisi estadística de l'expressió de MICA destaca la relació amb els resultats clínics que suggereixen un vincle immunològic entre el tabaquisme, sistema NKG2D-MICA i la susceptibilitat per presentar càncer de bufeta i de pulmó. No obstant això, és d'interès observar que l'expressió MICA no es va correlacionar amb el tabaquisme. És possible que els pacients no fumadors que tenen una història subestimada de tabaquisme passiu podria explicar per què no es va trobar associació. No obstant això, hem de destacar l'absència d'associació entre l'expressió tumoral de MICA i el moment de deixar de fumar o la dosi acumulada de fumar (és a dir, total paquets-any). Per tant, l'expressió de MICA en el tumor no és necessàriament causat per l'estrès químic actiu del tabaquisme actual o només la conseqüència de fumar en excés. Nosaltres interpretem que l'expressió persistent de MICA és conseqüència d'alguns mecanismes genètics i / o epigenètics que es perpetuen després de deixar de fumar i fins i tot en els que no hagin estat exposat al fum de cigarret.

En conjunt, aquestes evidències suggereixen que els vincles patològics entre MICA i receptor NKG2D en tumors vesicals comparteixen alguna cosa més que informació anecdòtica o descriptiva. La supervivència global dels pacients amb i sense càncer de bufeta múscul infiltrant sol ser llarg, sense importar el grau histològic del tumor<sup>1</sup>. Per contra, els pacients amb càncer de pulmó mostren una supervivència pobre, a part dels tumors en etapa primerenca, que poden ser quirúrgicament extirpats. La instil·lació intravesical de BCG segueix sent el tractament immunoterapèutic d'elecció en la majoria dels càncers de bufeta no múscul infiltrants d'alt grau i carcinoma in situ (CIS) a Europa i els EUA<sup>27-29</sup>. La immunoteràpia amb BCG provoca una resposta local, que es determina per la secreció de citocines identificades en l'orina i en biòpsies de la paret de la bufeta amb infiltració per cèl·lules mononuclears i granulomatoses<sup>30-32</sup>. Es produeix una resposta immune local urotelial i un efecte antitumoral potencial<sup>33,34</sup>. La magnitud de la resposta específica pot augmentar amb el nombre de instil·lacions, el que justifica els protocols de dosi de manteniment durant anys en pacients amb factors de risc, però l'efecte terapèutic de la vacuna BCG no és dependent de la dosi<sup>35</sup>. Els mecanismes intrínsecs dels efectes antitumorals de BCG encara no estan clars<sup>36</sup>. Un possible mecanisme de teràpia intravesical de BCG per carcinomes de bufeta en humans és la participació de cèl·lules efectores innates per la inhibició del creixement del tumor<sup>34</sup>. Diversos informes demostren la participació de NKG2D en les respostes antitumorals, la vigilància immune i la supressió de tumors induïts experimentalment<sup>37</sup>. Aquest mecanisme ha estat proposat i estudiat en altres tumors sòlids, i la comprensió de la progressió de metastasi<sup>38,39</sup>. Aquestes troballes suggereixen la implicació de les cèl·lules innates d'alerta activades per les cèl·lules dendrítiques vives infectades amb BCG per inhibir el creixement de carcinoma de

bufeta i proporcionar un possible mecanisme de teràpia intravesical de BCG. Un estudi recent va avaluar el risc de desenvolupar càncer de pulmó en pacients amb càncer de bufeta<sup>40</sup>. Curiosament, entre els pacients amb TCC de bufeta no múscul infiltrant, la mortalitat per càncer de pulmó representa un risc significatiu. Alguns autors suggereixen que en els pacients amb càncer de bufeta ha de ser considerada la detecció del càncer de pulmó mitjançant protocols<sup>40</sup>.

En aquest estudi, proporcionem suport a la hipòtesi que el lligant NKG2D s'expressa en la majoria (> 70%) en les mostres de càncer de bufeta. Aquesta expressió associada amb una aparent disminució de la regulació de NKG2D en TIL, i probablement afectada per citotoxicitat mediada per cèl·lules intoxicades (per exemple, fum de cigarrets) exposades a cèl·lules urotelials. Com una forma de tumor epitelial clarament associat amb el tabaquisme crònic, aquest estudi suggereix que els òrgans extrapulmonars estan relacionats amb la immunitat innata i els cigarrets són perjudicials. Els limfòcits de tumors infiltrants són presents al teixit tumoral revelant una baixa regulació del receptor NKG2D. Aquestes característiques immunopatològiques s'associen a llarg termini amb els resultats clínics en pacients amb càncer de bufeta que suggereix que el sistema NKG2D-MICA podria representar un mecanisme comú immunopatològic involucrat en la història natural de les neoplàsies pulmó i bufeta.

Aquest estudi té limitacions. Malgrat el nombre limitat de participants, aquest estudi va tenir el poder suficient per documentar una associació estadísticament significativa entre l'expressió de MICA i mortalitat per càncer, especialment el causat pel càncer de bufeta. Aquesta troballa suggereix que l'efecte protector és tal que es pot demostrar fins i tot en una petita sèrie de casos. No obstant això, considerem que cal desenvolupar més estudis per avaluar la consistència d'aquesta associació en altres poblacions. A més, una mida de mostra més gran es necessitaria per avaluar la relació entre l'expressió de MICA i altres resultats (per exemple, la recaiguda del càncer de bufeta) i el seu impacte sobre la mortalitat total. Finalment, la informació sobre l'hàbit de fumar es va obtenir de les històries clíniques i no podem excloure la possibilitat de biaix de classificació.

## Conclusió

L'expressió del potent lligant NKG2D i de MICA i una aparent regulació a la baixa del receptor NKG2D en limfòcits de tumors infiltrants són evidents en mostres de càncer de bufeta. L'expressió de MICA va mostrar avantatges significatius de supervivència en el càncer de bufeta. Es possible pensar en un potencial terapèutic en el càncer urotelial mitjançant la manipulació biològica de les vies relacionades amb la MICA-NKG2D.

## Conflicte d'Interessos

M.O-L no té relació financera amb cap entitat comercial que tingui un interès en el tema d'aquest manuscrit. ARS no té relació financera amb cap entitat comercial que tingui un interès en el tema d'aquest manuscrit. CM-N no té relació financera amb cap entitat comercial que tingui un interès en el tema d'aquest manuscrit. FM no té relació financera amb cap entitat comercial que tingui un interès en el tema d'aquest manuscrit. BC no té relació financera amb cap entitat comercial que tingui un interès en el tema

d'aquest manuscrit. MP no té relació financera amb cap entitat comercial que tingui interès en el tema d'aquest manuscrit. AG no té relació financera amb cap entitat comercial que tingui un interès en el sub-jecte d'aquest manuscrit. MB no té interès financer en cap entitat comercial que tingui un interès en el tema d'aquest manuscrit, AC-B no té interès financer en cap entitat comercial que tingui un interès en el tema d'aquest manuscrit, FD-Q fa no tenen interès financer en cap entitat comercial que tingui un interès en el tema d'aquest manuscrit.

## Bibliografia

1. J. Ferlay, H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers and D. M. Parkin, "GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Inter- net]," International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2010. <http://globocan.iarc.fr>
2. T. Skov, P. Sprogel, G. Engholm and C. Frolund, "Cancer of the Lung and Urinary Bladder in Denmark, 1943-87: A Cohort Analysis," *Cancer Causes Control*, Vol. 2, No. 6, 1991, pp. 365-369. doi:10.1007/BF00054296
3. R. J. Black, F. Bray, J. Ferlay and D. M. Parkin, "Cancer Incidence and Mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence for 1990," *European Journal of Cancer*, Vol. 33, No. 7, 1997, pp. 1075-107. doi:10.1016/S0959-8049(96)00492-3
4. A. F. Kantor and J. K. McLaughlin, "Second Cancer Following Cancer of the Urinary System in Connecticut, 1935-82," *National Cancer Institute Monograph*, Vol. 68, 1985, pp. 149-159.
5. R. Doll and R. Peto, "The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today," *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 66, No. 6, 1981, pp. 1191-1308.
6. H. Kuper, P. Boffeta and H. O. Adami, "Tobacco Use and Cancer Causation: Association by Tumour Type," *Journal of Internal Medicine*, Vol. 252, No. 3, 2002, pp. 206- 224. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.01022.x
7. A. W. Hitchings, M. Kumar, S. Jordan, V. Nargund, J. Martin, D. M. Berny, et al., "Prediction of Progression in pTa and pT1 Bladder Carcinomas with p53, p16, pRb," *British Journal of Cancer*, Vol. 91, No. 3, 2004, pp. 552- 557. doi:10.1038/sj.bjc.6601954
8. J. H. Mydlo, J. A. Agins, J. Donohoe and B. M. Grob, "A Review of Urologic Cancer Patients with Multiple Primary Malignancies," *World Journal of Urology*, Vol. 19, No. 4, 2001, pp. 240-243. doi:10.1007/s003450100210
9. J. H. Mydlo and M. Gerstein, "Patients with Urologic Cancer and Other Nonurologic Malignancies: Analysis of a Sample and Review of the Literature," *Urology*, Vol. 58, No. 6, 2001, pp. 864-869. doi:10.1016/S0090-4295(01)01394-2
10. A. El-Hakim, A. D. Smith and G. Weiss, "Patients with Bladder and Lung Cancer: A Long-Term Outcome Analysis," *British Journal of Urology International*, Vol. 93, No. 9, 2004, pp. 1225-1227. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04842.x
11. E. Salminen, E. Pukkala and L. Teppo, "Bladder Cancer and the Risk of Smoking-Related Cancers during Follow-Up," *Journal of Urology*, Vol. 152, Pt. 1, 1994, pp. 1420-1423.
12. A. M. Jamieson, A. Diefenbach, C. W. McMahon, N. Xiong, J. R. Carlyle and D. H. Raulet, "The Role of the NKG2D Immunoreceptor in Immune Cell Activation and Natural Killing," *Immunity*, Vol. 17, No. 1, 2002, pp. 19- 29. doi:10.1016/S1074-7613(02)00333-3
13. A. Robert, "Eagle and John Trowsdale. Promiscuity and the Single Receptor: NKG2D. *Nature Reviews, Immunology*, Vol. 7, No. 9, 2007, pp. 737-744. doi:10.1038/nri2144
14. M. T. Borchers, S. C. Wesselkamper, V. Curull, A. Ramirez-Sarmiento, A. Sánchez-Font, J. Garcia-Aymerich, C. Coronell, J. Lloreta, A. G. Agusti, J. Gea, J. A. Howington, M. F. Reed, S. L. Starnes, N. L. Harris, M. Vitucci, B. L. Eppert, G. T. Motz, K. Fogel, D. W. McGraw, J. W. Tichelaar and M. Orozco-Levi, "Sustained CTL Activation by Murine Pulmonary Epithelial Cells Promotes the Development of COPD-Like Disease," *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 119, No. 3, 2009, pp. 636- 649. doi:10.1172/JCI34462
15. S. Bahram, M. Bresnahan, D. E. Geraghty and T. Spies, "A Second Lineage of Mammalian Major Histocompatibility Complex Class I Genes," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, Vol. 91, No. 14, 1994, pp. 6259-6263. doi:10.1073/pnas.91.14.6259
16. World Medical Association Declaration of Helsinki, "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, June 1964 and Amended by the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, October 2000. <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/helsinki.html>
17. L. F. R. Vallmanya, R. A. Laborda, T. J. Lloreta, A. R. Cortadellas, S. J. Placer and A. Gelabert Mas, "Immunohistochemical Expression of p53, p21, p16 and Cyclin D1 in Superficial Bladder Cancer. A Tissue Microarray Study," *Actas Urologicas Espanolas*, Vol. 30, No. 8, 2006, pp. 754-762.
18. A. L. Rodriguez, F. V. Llana, R. C. Angel, J. L. Trull and A. G. Mas, "Histopathological Validation of Tissue-Microarray Technology in Urotelial Cancer. Our Experience," *Actas Urologicas Espanolas*, Vol. 28, No. 3, 2004, pp. 215-220.
19. A. M. Dancau, R. Simon, M. Mirlacher and G. Sauter, "Tissue Microarrays," *Methods in Molecular Biology*, Vol. 576, 2010, pp. 49-60. doi:10.1007/978-1-59745-545-9\_4
20. S. F. Shariat, H. Tokunga, J. H. Zhou, J. H. Kim, G. E. Ayala, W. F. Benedict, et al., "p53, p21, pRB and p16 Expression Predict Clinical Outcome in Cystectomy with Bladder Cancer," *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 22, No. 6, 2004, pp. 1014-1023. doi:10.1200/JCO.2004.03.118

21. H. P. Cathro, M. E. Smolkin, D. Theodorescu, V. Y. Jo, S. Ferrone and H. F. Frierson Jr., "Relationship between HLA Class I Antigen Processing Machinery Component Expression and the Clinicopathologic Characteristics of Bladder Carcinomas," *Cancer Immunology, Immunotherapy*, Vol. 59, No. 3, 2010, pp. 465-472. doi:10.1007/s00262-009-0765-9
22. V. Groh, S. Bahram, S. Bauer, A. Herman and M. Beauchamp, "Spies T. Cell-Stress Regulated Human Major Histocompatibility Complex Class I Gene Expressed in Gastrointestinal Epithelium," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, Vol. 93, No. 22, 1996, pp. 12445-12450. doi:10.1073/pnas.93.22.12445
23. D. Cosman, J. Mullberg, C. L. Sutherland, et al., "ULBPs, Novel MHC Class I-Related Molecules, Bind to CMV Glycoprotein UL16 and Stimulate NK Cytotoxicity through the NKG2D Receptor," *Immunity*, Vol. 14, No. 2, 2001, pp. 123-133. doi:10.1016/S1074-7613(01)00095-4
24. P. Xiao, L. Xue, L.-H. Che, J.-J. Peng, H.-X. Wu, Y. Li and H. Qiao, "Expression and Roles of MICA in Human Osteosarcoma," *Histopathology*, Vol. 52, No. 5, 2008, pp. 631-656. doi:10.1111/j.1365-2559.2008.02989.x
25. H. Wang, D. Yang, W. Xu, Y. Wang, Z. Ruan, T. Zhao, J. Han and Y. Wu, "Tumor-Derived Soluble MICs Impair CD3(+) NKT. Like Cell Cytotoxicity in Cancer Patients," *Immunology Letters*, Vol. 120, No. 1-2, 2008, pp. 65-71. doi:10.1016/j.imlet.2008.07.001
26. A. I. Roberts, L. Lee, E. Schwarz, V. Groh, T. Spies, E. C. Ebert and B. Jabri, "NKG2D Receptors Induced by IL-15 Costimulate CD28-Negative Effector CTL in the Tissue Microenvironment," *The Journal of Immunology*, Vol. 167, 2001, pp. 5527-5530.
27. H. Herr and A. Morales, "History of Bacillus Calmette-Guerin and bladder Cancer: An Immunotherapy Success Story," *Journal of Urology*, Vol. 179, No. 1, 2008, pp. 53-56. doi:10.1016/j.juro.2007.08.122
28. A. B. Jackson, A. M. Jackson, M. A. O'Donnell and J. K. James, "BCG Immunotherapy of Bladder Cancer: 20 Years on," *Lancet*, Vol. 353, No. 9165, 1999, pp. 1689-1694. doi:10.1016/S0140-6736(98)07422-4
29. A. Bohle and S. Brandau, "Immune Mechanisms in Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer," *Journal of Urology*, Vol. 170, No. 3, 2003, pp. 964-969. doi:10.1097/O1.ju.000073852.24341.4a
30. A. Bohle, J. Gerdes, A. J. Ulmer, A. G. Hotstetter and H. D. Flad, "Effects of Local Bacillus Calmette-Guerin Therapy in Patients with Bladder Carcinoma on Immunocompetent Cells of the Bladder Cancer," *Journal of Urology*, Vol. 144, No. 1, 1990, pp. 53-58.
31. A. Martino, R. Casetti, A. Sacchi and F. Poccia, "Central Memory Gammadelta T Lymphocytes Primed and Expanded by Bacillus Calmette-Guerin Infected Dendritic Cells Kill Mycobacterial-Infected Monocytes," *The Journal of Immunology*, Vol. 179, No. 5, 2007, pp. 3057-3064.
32. J. Lee, K. Choi, M. R. Olin, S. N. Cho and T. W. Molitor, "Gammadelta T Cells in Immunity Induced by Mycobacterium Bovis Bacillus Calmette-Guerin Vaccination," *Infection and Immunity*, Vol. 72, No. 3, 2004, pp. 1504-1511. doi:10.1128/IAI.72.3.1504-1511.2004
33. A. M. Jackson, A. B. Alexandro, R. W. Kelly, A. Skibinska, K. Esuvaranthan, S. Prescott, G. D. Chisholm and K. James, "Changes in Urinary Cytokines and Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM) in Bladder Cancer after Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Immunotherapy," *Clinical & Experimental Immunology*, Vol. 99, No. 3, 1995, pp. 369-375. doi:10.1111/j.1365-2249.1995.tb05560.x
34. G. N. Thalman, A. Sermir, C. Rentch, K. Mohrle, M. G. Cecchini and U. E. Studer, "Urinary Interleukin-8 and 18 Predict the Response of Superficial Bladder Cancer to Intravesical Therapy with Bacillus Calmette-Guerin," *Journal of Urology*, Vol. 164, No. 6, 2000, pp. 2129-2133. doi:10.1016/S0022-5347(05)66983-2
35. J. A. Martínez-Piñero, N. Flores, S. Isoma, E. Solsona, J. L. Sebastián, C. Pertusa, L. A. Rioja, L. Martínez-Piñero, R. Vela, J. E. Camacho, J. L. Nogueira, I. Pereira, L. Resel, P. Muntañola, F. Galvis, N. Chesa, J. A. De Torres, J. Carballido, C. Bernuy, S. Arribas, R. Madero; for CUE-TO (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico), "Long-Term Follow-Up of a Randomized Prospective Trial Comparing a Standard 81 mg Dose of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin a Reduced Dose of 27 mg in Superficial Bladder Cancer," *British Journal of Urology International*, Vol. 89, No. 7, 2002, pp. 671-680. doi:10.1046/j.1464-410X.2002.02722.x
36. T. Higuchi, M. Shimizu, A. Owaki, M. Takahashi, E. Shinya, T. Nishimura and H. Takahashi, "A Possible Mechanism of Intravesical BCG Therapy for Human Bladder Carcinoma: Involvement of Innate Effector Cells for the Inhibition of Tumor Growth," *Cancer Immunology, Immunotherapy*, Vol. 58, No. 8, 2009, pp. 1245-1255. doi:10.1007/s00262-008-0643-x
37. M. J. Smyth, J. Swann, E. Cretney, N. Zerafa, W. M. Yokoyama and Y. Hayakawa, "NKG2D Function Protects the Host From Tumor Initiation," *The Journal of Experimental Medicine*, Vol. 202, No. 5, 2005, pp. 583-588. doi:10.1084/jem.20050994
38. C. Macalli, S. Sacramuzza and G. Parmiani, "TNK Cells (NKG2D+ CD8+ or CD4+ T Lymphocytes) in the Control of Human Tumors," *Cancer Immunology, Immunotherapy*, Vol. 58, No. 5, 2009, pp. 801-808. doi:10.1007/s00262-008-0635-x
39. Z. Madjd, I. Spendlove, R. Moss, S. Bevin, S. E. Pinder, N. F. S. Watson, I. Ellis and G. Lindy, "Differential Upregulation of MICA on High-Grade Invasive Operable Breast Carcinoma," *Cancer Immunity*, Vol. 7, 2007, pp. 17-27.
40. J. del Rey, J. Placer, F. Vallmanya, N. Pujol, E. Prat, R. Miró and A. Gelabert, "Are Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer a Suitable Population for a Lung Cancer Screening Trial?" *British Journal of Urology International*, Vol. 106, No. 1, 2010, pp. 49-52.

# Evolución de la productividad del sistema hospitalario en España antes y después de la culminación de las transferencias de competencias: una aproximación

*Productivity changes in the Hospital system in Spain before and after the completion of health transfers: an approach*

**Josep Mateu-Sbert, Josep M<sup>a</sup> Vicens-Gómez**

*Direcció General de Salut Pública i Consum. Govern de les Illes Balears.*

## Correspondencia

Josep Mateu Sbert

Direcció General de Salut Pública i Consum. Govern de les Illes Balears.

C/ Jesús 38 A – 07010 · Palma.

Tel. 971 177 383

e-mail: pepmateu2@gmail.com

**Recibido:** 25 – III – 2013

**Aceptado:** 3 – V - 2013

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.28.02.21

## Resumen

**Fundamentos:** A partir de la actual crisis económica se ha acrecentado el debate sobre la idoneidad del modelo de competencias sanitarias en España

En este contexto, el objetivo del presente trabajo es analizar los cambios de productividad de los sectores hospitalarios de las comunidades autónomas, consideradas en dos grupos (las comunidades cuyas competencias en salud fueron transferidas antes de 2002 y las comunidades en las que dichas competencias fueron transferidas en 2002), durante el periodo previo a la culminación de transferencias (1997-2001) y durante el periodo posterior (2002-2007)

**Métodos:** Aplicación del índice de Malmquist para los dos periodos considerados utilizando como variables el capital, el trabajo, la actividad y la calidad de los servicios sanitarios construidas cada una de ellas a partir de un total de 29 indicadores para cada una de las 17 CCAA.

**Resultados:** La productividad de los sectores hospitalarios durante el periodo 1998-2007 creció un 0,4% en las comunidades cuyas competencias en salud fueron transferidas antes de 2002 y decreció un 0,5% en las demás. Las diferencias en la evolución de la productividad de ambos grupos de comunidades autónomas se evidencian durante el periodo 2002-2007.

**Conclusiones:** Los descensos de productividad en los sistemas de salud con competencias transferidas desde 2002 –en contraposición a los ascensos de las comunidades que más tiempo llevan gestionándola– pueden indicar que existe un coste inicial de organización y dotación del nuevo sistema.

**Palabras clave:** productividad; índice de Malmquist; servicios de salud hospitalarios; diferencias regionales.

## Abstract

**Background:** The current economic crisis has increased the debate on the suitability of the health competency model in Spain. To analyse the productivity changes within the Hospital system in the different Spanish regions, in two groups (regions where health competences were transferred before 2002 and regions where these competences were transferred at the beginning of 2002) during the period prior to the completion of transfers (1997-2001) and during the subsequent period (2002-2007)

**Methods:** Use of Malmquist Index with the following variables: capital, labour, activity and quality of healthcare services, each constructed from a total of 29 indicators for each of the 17 regions.

**Results:** The productivity in the hospitals during the period 1998-2007 grew by 0.4% in the regions where health competences were transferred before 2002 and it decreased by 0.5% in the other group. The differences in the evolution of the productivity of both groups of regions became evident during the period of 2002-2007.

**Conclusions:** The decrease in productivity in the healthcare systems where competences were transferred after 2002 –as opposed to the rise in the regions that have been managing it for a longer period– may indicate that there is an initial cost for organizing the new system.

**Key words:** productivity; Malmquist index; hospital health services; regional differences.

## Introducción

El sector sanitario es uno de los principales componentes de la economía de los países desarrollados. El porcentaje del producto interior bruto (PIB) que los países más desarrollados dedican al gasto sanitario se ha duplicado en los últimos cuarenta años y en España alcanzó en el año 2009 el 9,5% del PIB<sup>1</sup>.

La asistencia especializada, con y sin internamiento, básicamente llevada a cabo en los hospitales, supuso en 2007 un gasto de 45.000 millones de euros y constituye, si se le suma el gasto farmacéutico inducido por ella, en torno a los dos tercios de la financiación del sector sanitario<sup>2</sup>.

Las competencias en salud corresponden a cada comunidad autónoma desde el traspaso de las funciones y los servicios, que hasta entonces asumía la Administración General del Estado. La primera comunidad autónoma en asumir las competencias del INSALUD fue Catalunya en el año 1981, posteriormente se añadirían Andalucía (1984), País Vasco (1988), Valencia (1988), Galicia (1991), Navarra (1991) y Canarias (1994). En las 10 restantes, operaron con las competencias traspasadas desde 2002.

De esta forma, cada comunidad autónoma administra sus recursos (profesionales, instalaciones y tecnología) para poder atender a la actividad hospitalaria y a la demanda de una mejor calidad en la prestación del servicio. No hay que olvidar que la misión esencial de todos los servicios sanitarios es "producir salud"; bien sea salvando vidas, curando enfermedades, disminuyendo discapacidades o paliando sufrimiento de los ciudadanos.

La actual crisis económica ha avivado más que nunca el debate sobre la necesidad de hacer reformas estructurales en el ámbito sanitario, generando propuestas que afectan a las competencias en salud de las comunidades autónomas<sup>3</sup>.

En este sentido, reviste importancia estudiar en qué medida ha cambiado la asignación de recursos sanitarios de las comunidades autónomas antes y después del traspaso de competencias y, de esta manera, estudiar la eficiencia y los cambios de productividad del sector sanitario entre las regiones de España al analizar el periodo pre y post-competencial.

De hecho, durante las dos últimas décadas la evaluación en la asignación de recursos en el sector sanitario ha dado una amplia bibliografía, que arranca con los trabajos de López-Casasnovas y Wagstaff<sup>4</sup>.

Diversas técnicas han sido usadas para calcular la eficiencia y los cambios de productividad en el campo sanitario. Los dos métodos más utilizados son el enfoque de

la frontera estocástica y el análisis envolvente de datos. Una revisión de la literatura se encuentra en Puig-Junoy y Dalmau<sup>5</sup> y, más recientemente, Rubio González et al<sup>6</sup>.

La mayor parte de estos trabajos en España se han focalizado en la eficiencia entre unidades hospitalarias pero también existen artículos que comparan sistemas hospitalarios autonómicos<sup>7,8</sup>. Asimismo, se estudió la eficiencia en atención primaria entre los centros de salud pertenecientes a CCAA con y sin competencias transferidas<sup>9</sup>. Desde esta perspectiva, las comunidades autónomas constituyen el eje del modelo surgido a partir de la Ley General de Sanidad de 1985, de modo que el SNS se configura como el conjunto de los servicios de salud de las comunidades autónomas<sup>10</sup>, entendidos como unidades de producción y gestión.

A nivel internacional, existen asimismo diversos estudios sobre la eficiencia de los servicios de salud comparando países o regiones, concretamente respecto a los sistemas de salud de los países de la OCDE<sup>11</sup>, la de 191 países pertenecientes a la OMS<sup>12</sup>, los servicios hospitalarios de las provincias de Turquía<sup>13</sup>, la de 17 áreas de salud en Grecia<sup>14</sup> o la de los servicios de salud de las 12 provincias de la costa y las 17 del interior de China en el periodo posterior a la reforma del sector sanitario<sup>15</sup>.

En este marco, el objetivo de este estudio es analizar los cambios de productividad de los sectores hospitalarios de las comunidades autónomas, tratados como unidades productivas, considerados en dos grupos (las comunidades cuyas competencias en salud fueron transferidas antes de 2001 y las comunidades en las que dichas competencias fueron transferidas a finales de 2001), durante el periodo previo a la culminación de transferencias (1997-2001) y durante el periodo posterior (2002-2007).

## Material y métodos

### Metodología

Las medidas tradicionales de productividad o de eficiencia como los ratios simples entre productos y recursos constituyen medidas parciales. Esto hace que puedan proporcionar indicaciones equivocadas sobre el nivel de productividad cuando se analizan de forma aislada. En cambio, el análisis de frontera proporciona una medida global, determinada de forma objetiva y numérica del valor de la productividad o de la eficiencia que permite una ordenación de las organizaciones según su distancia a la frontera eficiente, y que no pueden proporcionar otros enfoques<sup>16</sup>.

Por ello, en este trabajo se ha medido la eficiencia y los cambios de productividad en los sistemas hospitalarios de las comunidades autónomas españolas durante los periodos 1997-2001 y 2002-2007 mediante la técnica

de frontera Malmquist-DEA<sup>17</sup>. El índice de Malmquist permite medir como varía la productividad global de la unidad productiva -también llamada productividad total de los factores (PTF)- y descomponer dicha variación de la productividad en cambios debidos al progreso tecnológico y cambios de eficiencia técnica.

El cambio de eficiencia representa la cercanía a la frontera de posibilidades de producción de los sistemas hospitalarios de las comunidades autónomas ocurrido entre dos periodos, mientras que el cambio técnico representa el desplazamiento relativo de la frontera entre ambos periodos. Así, considerando  $y_i = (y_{i1}, y_{i2}, \dots, y_{iM})$  y  $x_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iK})$  los vectores de output e input del sector hospitalario de la comunidad autónoma  $i$ , el cambio de la PTF de Malmquist entre el periodo  $t$  y el periodo  $t+1$  se define como<sup>18</sup>:

$$m_0(y_{t+1}, x_{t+1}, y_t, x_t) = \left[ \frac{d_0^t(x_{t+1}, y_{t+1})}{d_0^t(x_t, y_t)} \times \frac{d_0^{t+1}(x_{t+1}, y_{t+1})}{d_0^{t+1}(x_t, y_t)} \right]^{1/2}$$

y representa la productividad del punto de producción  $(x_{t+1}, y_{t+1})$  respecto al punto  $(x_t, y_t)$ ; donde  $d_0^t(x_t, y_t)$  es la función de distancia a la frontera de la comunidad autónoma  $i$  en el periodo  $t$ ,  $d_0^{t+1}(x_{t+1}, y_{t+1})$  es la función para el periodo  $t+1$ ,  $d_0^{t+1}(x_{t+1}, y_{t+1})$  mide la variación proporcional máxima de outputs de la comunidad autónoma  $i$  necesaria para hacer posible la combinación  $x_{t+1}, y_{t+1}$  en relación con la tecnología del periodo  $t$ ,  $d_0^{t+1}(x_t, y_t)$  mide la variación para la combinación  $x_t, y_t$  en relación con la tecnología del periodo  $t+1$ .

Para obtener cada uno de los 4 elementos que componen la PTF de Malmquist ( $m_0$ ), se debe resolver un programa lineal para cada uno de ellos, con las matrices de las variables de output ( $Y_t$ ) e input ( $X_t$ ), respectivamente, de las  $N$  comunidades autónomas. Así, por ejemplo, la distancia  $d_0^t(x_t, y_t)$  en el periodo  $t$ , suponiendo rendimientos variables a escala, se puede obtener a través del siguiente programa lineal:

$$\left[ d_0^t(x_t, y_t) \right]^1 = \max_{\lambda, \theta} \theta$$

sujeto a,

$$-\theta y_i + Y_t \lambda \geq 0,$$

$$x_t - X_t \lambda \geq 0,$$

$$N1' \lambda = 1,$$

$$\lambda \geq 0$$

donde  $\theta$  es un escalar que representa el grado de eficiencia respecto a la frontera eficiente,  $X_t$  y  $Y_t$  son los

vectores de inputs y outputs de la comunidad autónoma  $i$ ,  $X_t$  y  $Y_t$  representen las matrices de inputs y outputs,  $\lambda$  es un escalar y el vector  $N1'$  representa un vector de unos del total de unidades.

Análogamente, se estiman las otras distancias  $d_0^{t+1}(x_t, y_t)$ ,  $d_0^t(x_{t+1}, y_{t+1})$ ,  $d_0^{t+1}(x_{t+1}, y_{t+1})$ . Se ha utilizado el programa DEAP (Data Envelopment Analysis Program) versión 2.1 para calcular los índices de productividad<sup>19</sup>.

## Datos

Los datos utilizados en este estudio provienen de la estadística SIESCRI (Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado) y de los "Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud", ambas fuentes de datos pertenecientes a los sistemas de información del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad<sup>20,21</sup>. También se utilizaron datos de los apartados de demografía y salud del Instituto Nacional de Estadística.

La literatura ha usado diversos indicadores para medir la eficiencia y los cambios de productividad hospitalaria. Respecto a los inputs de capital habitualmente se consideran el número de camas, el número de servicios ofertados o los activos de capital. Del input trabajo, es común el uso de personal, sanitario y/o no sanitario, sea en número o coste<sup>22</sup>. En lo que concierne a los resultados, básicamente todos se refieren a actividad y escasamente se ha usado el output calidad<sup>23</sup>.

La técnica Malmquist DEA es adecuada cuando se introducen un número relativamente pequeño de variables en relación con las unidades productivas. Dado que en nuestro caso el número de unidades (comunidades autónomas) es escaso, para captar la complejidad de los sistemas hospitalarios se han obtenido 4 índices compuestos (capital, trabajo, actividad y calidad), a partir de la agregación de diferentes indicadores. Así, el número de unidades productivas en relación con el número de inputs y outputs está en línea con lo recomendado por la literatura<sup>24</sup>. En el Anexo se exponen tanto los indicadores utilizados como la forma de agregación de los mismos.

En la **Tabla 1** se muestra la evolución de los índices construidos para las comunidades autónomas agrupadas en aquellas que se le transfirieron las competencias antes de 2001 (Grupo I) y en aquellas que se las transfirieron a finales de 2001 (Grupo II), considerando los periodos 1998-2001 y 2002-2007.

**Tabla 1.** Crecimiento de los inputs y outputs

	Crecimiento medio comunidades autónomas con competencias transferidas antes de 2001 (Grupo I)			Crecimiento medio comunidades autónomas con competencias transferidas a finales de 2001 (Grupo II)		
	1998-2001	2002-2007	1998-2007	1998-2001	2002-2007	1998-2007
Índice de Calidad	1,2% (0,021)	3,8% (0,023)	2,9% (0,019)	1,2% (0,019)	4,4% (0,029)	3,3% (0,021)
Índice de Actividad	1,4% (0,012)	1,6% (0,008)	1,6% (0,008)	0,4% (0,010)	1,4% (0,010)	1,0% (0,009)
Índice de Trabajo	2,3% (0,010)	4,0% (0,011)	3,6% (0,009)	2,1% (0,016)	4,4% (0,014)	3,7% (0,013)
Índice de Capital	1,4% (0,023)	0,5% (0,013)	0,8% (0,012)	1,3% (0,018)	1,8% (0,033)	1,6% (0,028)

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y elaboración propia.

Nota: Entre paréntesis, desviación estándar.

Se observa, en primer lugar, respecto a los outputs, como el índice de calidad aumentó más intensamente que el índice de actividad, aunque de forma desigual en los dos grupos considerados. Así, mientras que en las comunidades del grupo II el crecimiento medio en calidad triplicó el crecimiento en actividad, en las del grupo I se experimentó un incremento más moderado en calidad pero más intenso en actividad. Respecto a los inputs, el índice de trabajo creció sensiblemente por encima al índice de capital, y el crecimiento de ambos factores productivos fue más intenso en las comunidades del grupo II.

## Resultados

Los resultados de la aplicación del modelo Malmquist DEA a partir de los inputs (capital y trabajo) y outputs (actividad y calidad) para cada una de las comunidades, muestra como el crecimiento medio de la PTF de los sectores hospitalarios durante el periodo 1998-2007 fue del 0,4% en las regiones del grupo I, mientras que en las del grupo II se experimentó un descenso del 0,5% (Tabla 2).

Por periodos, la trayectoria de la PTF fue divergente. Mientras que durante la etapa 1998-2001 la productividad total de los factores en ambos grupos permaneció nula o prácticamente nula, en el periodo 2002-2007 ésta aumentó en las comunidades del grupo I a un ritmo del 0,7% de media anual y, al mismo tiempo, disminuyó un 0,9% en las comunidades del grupo II. Por tanto, los notables aumentos de los outputs hospitalarios durante el periodo 2002-2007, se obtuvieron a partir de un incremento más intenso de los inputs en las comunidades del grupo II que las del grupo I.

Desagregando los cambios en la productividad total de los factores, en cambios de eficiencia y cambio técnico, en el grupo I ésta no cambió durante el periodo 1997-2001, y durante el periodo 2002-2007 se observó un aumento de la eficiencia media del 1,2% pero acompañada de una disminución del 0,5% de la tecnología.

En las comunidades del grupo II, durante el periodo 1997-2001 la disminución del 0,3% de la eficiencia fue compensada por el aumento en la misma magnitud de la tecnología, mientras que entre 2002 y 2007 la tecnología cayó un 1,1% y la eficiencia aumentó levemente (0,2%).

**Tabla 2.** Crecimiento de la Productividad total de los factores, la Eficiencia técnica y el Cambio técnico

	Crecimiento medio comunidades autónomas con competencias transferidas antes de 2001 (Grupo I)			Crecimiento medio comunidades autónomas con competencias transferidas a finales de 2001 (Grupo II)		
	1998-2001	2002-2007	1998-2007	1998-2001	2002-2007	1998-2007
Productividad total de los factores	0,1% (0,007)	0,7% (0,007)	0,4% (0,005)	0,0% (0,007)	-0,9% (0,006)	-0,5% (0,005)
Cambio técnico	0,1% (0,008)	-0,5% (0,007)	-0,2% (0,006)	0,3% (0,008)	-1,1% (0,012)	-0,5% (0,009)
Cambio de eficiencia	0,0% (0,010)	1,2% (0,010)	0,7% (0,008)	-0,3% (0,007)	0,2% (0,015)	0,0% (0,010)

Fuente: Elaboración propia.

Nota: Entre paréntesis, desviación estándar.



## Discusión

Se han examinado los cambios de productividad de los sectores hospitalarios de las comunidades autónomas, consideradas en dos grupos: las comunidades cuyas competencias en salud fueron transferidas antes de 2001 y las comunidades en las que dichas competencias fueron transferidas a finales de 2001, durante el periodo previo a la culminación de transferencias (1997-2001) y durante el periodo posterior (2002-2007).

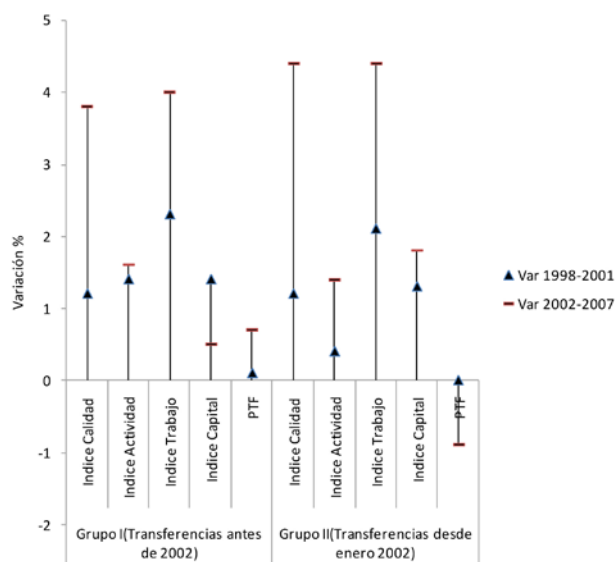
Durante el periodo 1997-2001 se observan escasos cambios de productividad, tanto en las comunidades del grupo I como las del grupo II. Sin embargo durante el periodo 2002-2007 se dan trayectorias divergentes, con aumentos de la productividad de las regiones del grupo I –debido a que las ganancias de eficiencia superaron la caída del cambio técnico– frente a un retroceso de la productividad de las del grupo II –con una caída del cambio técnico superior al 1%.

La reducción de las fronteras de posibilidades de producción asociadas al cambio técnico en el segundo periodo puede ser provocada por los cambios organizativos a raíz del traspaso de competencias, dando paso a una nueva estructura productiva que necesita un proceso de adaptación por parte de los agentes implicados. En este sentido, en las regiones del grupo I cayó el cambio técnico en menos de la mitad que las del grupo II.

Sin embargo, durante el periodo 2002-2007 se han producido ganancias de eficiencia, especialmente en las comunidades del grupo I, mejorando la gestión de los recursos disponibles y aproximándose a la frontera de posibilidades de producción.

Con todo, las caídas de productividad que se observan en las regiones del grupo II durante el periodo 2002-2007 frente a las del grupo I (**Figura 1**), pueden ser debidas a una menor dotación de capacidad productiva instalada. Así, las comunidades del grupo I, al tener consolidados sus sistemas de salud, pudieron incrementar su output hospitalaria tanto como las del grupo II sin tener que aumentar tan intensamente los inputs para su producción. En este sentido, es especialmente relevante observar como las del grupo I, partiendo de una dotación de capital relativamente elevada (infraestructuras, equipamientos, tecnología,...), solo necesitaron aumentar su input capital durante el periodo 2002-2007 un 0,5% de media, casi una cuarta parte del aumento calculado para las del grupo II.

Desde diversos ámbitos se han puesto de relieve las ventajas de la descentralización de competencias en materia sanitaria, al aumentar el dinamismo, la innovación sanitaria y la mejora de la gestión, aunque también parece haber ido ligada a un aumento de los costes administrativos (CES, 2010).



**Figura 1.** Crecimiento de la Productividad total de los factores (PTF), Capital, Trabajo, Actividad y Calidad.

Fuentes: Elaboración propia y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Sin embargo, hay que tener en cuenta que las comunidades del grupo I tienen, la mayoría de ellas, un tamaño más grande que las del grupo II y por tanto pueden haberse beneficiado de economías de escala, lo que redundaría en mejoras en la eficiencia en la gestión de los recursos. Aunque sin duda, el establecimiento de un marco eficaz de coordinación sanitaria entre comunidades autónomas, permitiría aprovechar las ventajas de escala, sin tener que renunciar a las ventajas de la descentralización.

Por último, los resultados obtenidos se deben considerar con la cautela que obligan las propias limitaciones de la técnica Malmquist-DEA aplicada. Así, esta técnica es muy sensible a la presencia de outliers, aunque la utilización de indicadores compuestos permite mitigar en gran medida dicho inconveniente. No obstante, se debe tener en cuenta que al tratarse de una técnica no paramétrica, no es posible evaluar la precisión de los resultados obtenidos, de manera que el error aleatorio se mide como si fuera ineficiencia.

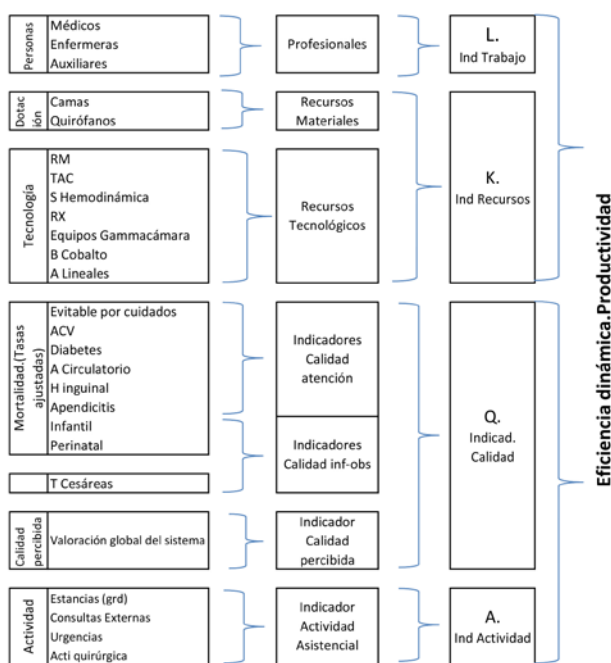
### Anexo. Construcción de indicadores compuestos

La mayoría de los indicadores compuestos utilizados asumen que deben resumir varios y diferentes aspectos de un fenómeno no necesariamente relacionados entre sí y la selección de los indicadores está sujeta a una valoración relativamente subjetiva por parte del investigador<sup>25</sup>. Así, se han considerado 27 indicadores catalogados como claves por el Sistema Nacional de Salud para cada una de las 17 comunidades autónomas durante los periodos 1997-2001 y 2002-2007.

En la **figura 2** se muestran los indicadores que se han usado y las áreas homogéneas en las que se han ido agrupando.

Se agregan hasta obtener 4 indicadores, 2 outputs (actividad y calidad) y 2 inputs (trabajo y capital). Los indicadores se han agregado de diferente forma. Por una parte, el índice de actividad hospitalaria ( $A_{i,t}$ ) se ha calculado agregando los distintos actos de actividad hospitalaria (principalmente consultas, urgencias, estancias y cirugía) ajustados por el número de unidades ponderadas asistenciales (UPAs). Estas ponderaciones son las utilizadas por el Ministerio para calcular las UPAs<sup>26</sup>.

Previamente las estancias se han ponderado por su complejidad, medida a partir de los grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) para cada comunidad autónoma.



**Figura 2.** Indicadores y sus agrupaciones en Capital, Trabajo, Actividad y Calidad.

Fuentes: Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad:MSSSI); Barómetro Sanitario 2010 (MSSSI); Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud, Base de Datos INCLASNS – BD (MSSSI); Indicadores Sociales 2010, Análisis Sociales (Instituto Nacional de Estadística); Indicadores de Salud: Mortalidad por causas relacionadas con la calidad del sistema sanitario (MSSSI).

Notas: Los indicadores de mortalidad evitable y valoración global del sistema son proxies de la actividad realizada en los hospitales y suponen la gran mayoría de recursos consumidos (humanos, tecnológicos, de material sanitario de alto coste o de infraestructuras) por el sistema.

Respecto a la calidad ( $Q_{i,t}$ ), se ha obtenido a partir de considerar la calidad percibida ( $Q_{1,i,t}$ ), la calidad infanto-obstétrica ( $Q_{2,i,t}$ ) y la calidad en la atención ( $Q_{3,i,t}$ ).

Los indicadores parciales se han transformado a partir del siguiente índice:

$$I_{i,t,j} = \left( \frac{\sum_t x_{i,t,j}}{\sum_t x_{i,t-1,j}} \right) \left( \frac{x_{\max,t,j} - x_{i,t,j}}{x_{\max,t,j} - x_{\min,t,j}} \right) \tag{A.1}$$

Donde  $x_{i,t,j}$  representa el valor que toma un determinado indicador  $j=(1,2,\dots,k,\dots,N)$ , en la región  $i$  en el periodo temporal  $t$ ,  $x_{\max,t,j}$  es el valor máximo que toma el indicador en el periodo  $t$  y  $x_{\min,t,j}$  el valor mínimo.

De este modo, en primer lugar la calidad percibida se mide a partir de la valoración por parte de los ciudadanos del sistema sanitario general ( $Q_{1,i,t} = I_{i,t,1}$ ); la calidad infanto-obstétrica se obtiene a partir de la media aritmética de los indicadores transformados de mortalidad infantil,

$$mortalidad\ perinatal\ y\ tasa\ de\ cesáreas\ ( Q_{2,i,t} = \frac{\sum_{j=2}^k I_{i,t,j}}{k-1} )$$

y la calidad en la atención está compuesto por indicadores parciales cuidados médicos, por un lado, y por el otro accidentes cerebrovasculares, diabetes, aparato circulatorio, tumores malignos, hernia inguinal y apendicitis, procesos éstos dos últimos de baja mortalidad teórica.

$$( Q_{3,i,t} = \frac{\sum_{j=k+1}^N I_{i,t,j}}{N-k} ).$$

Finalmente, el indicador de calidad general se obtiene promediando las 3 áreas de calidad.

En segundo lugar, respecto a los recursos, el factor trabajo ( $L_{i,t}$ ) se ha construido a partir de considerar el número total de médicos, enfermeras y técnicos de cuidados, por habitante, con cualquier tipo de contrato, ponderándolos de acuerdo con el peso medio que cada colectivo contribuye al factor trabajo global. Para ello se han considerado los costes medios relativos como pesos medios asignado a cada uno de los colectivos para cada comunidad autónoma y para el periodo 1997-2007 (0,51 al colectivo médico, 0,31 a las enfermeras y 0,19 a las técnicas en cuidados).

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

Donde  $w_{j,i,t}$  es el peso de cada colectivo  $j =$  (médico, enfermera, técnicas en cuidados) para cada región  $i$  en cada periodo  $t$  y  $I_{j,i,t}$  es el número de profesionales para cada colectivo  $j$  para cada región  $i$  en cada periodo  $t$ .

Para construir el factor capital ( $K_{i,t}$ ), se ha promediado el indicador de capacidad instalada en el hospital (número de camas y quirófanos:  $KG_{i,t}$ ) y el asociado con la alta tecnología (RM, TAC, hemodinámicas, salas RX, equipos de litotricia, de angiografía, gammacámara, bombas de cobalto y aceleradores lineales:  $KT_{i,t}$ ), siguiendo la misma secuencia que para los indicadores de calidad (es decir, transformar los indicadores parciales a partir de (A.1) y agregarlos a partir de la media aritmética).

## Bibliografía

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Health Data [publicación electrónica] 2011 [consultada en noviembre 2011]. Disponible en: <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SHA>.
2. Ministerio de Sanidad y Política Social, Instituto de Información Sanitaria. Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud [publicación electrónica] 2010 [consultada en octubre 2011]. Disponible en: [www.msps.es](http://www.msps.es).
3. Martín Martín JJ, López del Amo González MP. La sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud en España. *Cien Saude Colet*. 2011;16(6):2773-82.
4. López-Casasnovas G, Wagstaff A. La combinación de los factores productivos en el hospital: una aproximación a la función de producción. *Investigaciones Económicas*. 1988;12(2):305-27.
5. Puig-Junoy J. Health Production Performance in the OECD. *Applied Economics Letters*. 1998;5:255-9.
6. Rubio González B, Rubio Cebrián S, Repullo Labrador JR. En busca de nuevas herramientas de análisis de la eficiencia en el sector público sanitario. *Rev Adm Sanit*. 2007;5(4):659-72.
7. Sánchez Figueroa C, Cortiñas Vázquez P, Gutiérrez López P, López Moran, L. Las comunidades autónomas y su eficiencia relativa en la gestión sanitaria. XIV Jornadas ASEPUMA, II Encuentro Internacional; 2006 Sep 21; Badajoz.
8. Sánchez-Macías JI, Rodríguez López F, Elena Izquierdo JM, Muriel Patino V. Eficiencia dinámica en los sistemas hospitalarios autonómicos. XII Encuentro de Economía Pública, Evaluación de las Políticas Públicas; 2005 Feb 3; Palma de Mallorca.
9. Pinillos M, Antoñanzas F. La Atención Primaria de Salud: descentralización y eficiencia. *Gac Sanit*. 2002;16(5):401-7.
10. Desarrollo Autónomo, Competitividad y Cohesión Social en el Sistema Sanitario. Madrid: Consejo Económico y Social; 2010. Informe 01/2010.
11. Retzlaff-Roberts D, Chang CF, Robin RM. Technical Efficiency in the Use of Health Care Resources: A Comparison of OECD Countries. *Health Policy*. 2004;69:55-72.
12. Névarez-Sida A, Constantino-Casas P, García-Contreras F. Comparación de la eficiencia técnica de los sistemas de salud en países pertenecientes a la OMS. *Economía, Sociedad y Territorio*. 2007;VI(24):1071-90.
13. Sahin I, Ozcan Y. Public Sector Hospital Efficiency for Provincial Markets in Turkey. *J Med Syst*. 2000;24:307-20.
14. Kontodimopoulos N, Nanos P, Niakas D. Balancing Efficiency of Health Services and Equity of Access in Remote Areas in Greece. *Health Policy*. 2006;76:49-57.
15. Ng YC. The Productive Efficiency of the Health Care Sector of China. *The Review of Regional Studies*. 2008;38(3):381-93.
16. Puig-Junoy J, Dalmau E. ¿Qué sabemos acerca de la eficiencia de las organizaciones sanitarias en España? Una revisión de la literatura económica, 2000. XX Jornadas de Economía de la Salud, Asociación de Economía de la Salud (AES); 2000 May 3-5; Palma de Mallorca.
17. Caves DW, Christensen LR, Diewert WE. The Economic Theory of Index Numbers and the Measurement of Input, Output and Productivity. *Econometrica*. 1982;50:1393-414.
18. Färe R, Grosskopf S, Norris M et al. Productivity Growth, Technical Progress, and Efficiency Change in Industrialized Countries. *American Economic Review*. 1994;84:66-83.
19. Coelli T, Rao DSP, Battese GE. An Introduction to Efficiency and Productivity Analysis. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1998.
20. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estadística de Establecimientos Sanitarios con Régimen de Internado [publicación electrónica] 1997-2007 [consultada en octubre 2010]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estHospInternado/inforAnual/anteriores.htm>.
21. Ministerio de Sanidad y Política Social. Indicadores Clave del Sistema Nacional de Salud: INCLASNS – BD [publicación electrónica] 1997-2007 [consultada en octubre 2010]. Disponible en: [http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/inclasSNS\\_DB.htm](http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/inclasSNS_DB.htm).
22. O'Neill L, Rauner M, Heidenberger K et al. A Cross-national Comparison and Taxonomy of DEA-based Hospital Efficiency Studies. *Socio-Economic Planning Sciences*. 2008;42:158-189.
23. Martín Martín JJ, López del Amo González MP. La medida de la eficiencia en las organizaciones sanitarias. *Presupuesto y Gasto Público*. 2007;49:139-161.
24. Lee BL. Efficiency of Research Performance of Australian Universities: A Reappraisal using a Bootstrap Truncated Regression Approach. *Economic Analysis & Policy*. 2011;41(3):111-23.
25. Saturno PJ. La invasión de los indicadores compuestos. Riesgos y beneficios para la gestión de la calidad. *Rev Calidad Asistencial*. 2004;19(6):407-15.
26. Bestard Perelló JJ, Sevilla Pérez F, Corella Monzón I, et al. La unidad ponderada asistencial (UPA): nueva herramienta para la presupuestación hospitalaria. *Gac Sanit*. 1993;7:263-73.

■ ■ | 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](mailto:jvillar@asisa.es)

asisa **contrata** 901 10 10 10 | asisa **informa** 902 010 010 | [asisa.informacion@asisa.es](mailto:asisa.informacion@asisa.es) • [www.asisa.es](http://www.asisa.es)

# Satisfacción laboral y su relación con variables socio demográficas y laborales y con parámetros de riesgo cardiovascular en trabajadores de Baleares

*Work satisfaction and its relationship with sociodemographic and occupational variables and cardiovascular risk parameters in Balearic workers*

**E. Tejedo Benedicto**

*Servicio de Prevención de Mutua Balear, PREVIS SLU – Ibiza*

## Correspondencia

Eduardo Tejedo Benedicto  
C/ Josep Zornoza Bernabeu 9-11 bajos  
07800 Ibiza (Baleares)  
e-mail: etejedo@previs.es.

**Recibido:** 22 – XII – 2012

**Aceptado:** 16 – I – 2013

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.28.02.29

## Resumen

Se realiza un estudio transversal en 1016 trabajadores de Baleares de distintos sectores de actividad. Se analizan variables socio demográficas, laborales y de riesgo cardiovascular y se valora su relación con satisfacción laboral empleando análisis univariante y multivariante. Observamos que se relacionan directamente con el nivel de estudios e inversamente con la estabilidad laboral. No se han encontrado relaciones entre satisfacción laboral y los parámetros de salud estudiados.

En base a los resultados, consideramos que la medicina del trabajo podría tener un papel fundamental en la prevención de factores psicosociales con la ayuda de programas de promoción de la salud encaminados a mejorar la satisfacción laboral.

*Palabras clave:* Satisfacción laboral, riesgo cardiovascular.

## Abstract

We performed a cross-sectional study in 1016 balearic workers from different sociodemographic sectors. Occupational and cardiovascular risk variables and its relationship with job satisfaction were analyzed, using univariate and multivariate analysis. We observed a direct relationship of our findings with the educational level and an inverse relationship with job stability. No relationships were found between job satisfaction and health parameters.

Based on the results, we believe that occupational medicine could have a role in the prevention of psychosocial factors with the help of programs of health promotion aimed at improving job satisfaction.

*Key words:* Work satisfaction, cardiovascular risk.

## Introducción

Los factores sociales y ambientales, si bien no son los determinantes principales en la aparición de patologías en el ser humano, si se pueden constituir en moduladores que favorecen su aparición o agravan su posterior evolución y desarrollo.

Durante la vida laboral, que por otra parte, supone un tercio de la vida de las personas en las sociedades occidentales, los trabajadores están sometidos a diferentes factores de riesgo de los denominados ambientales o sociales y de los que sin duda el estrés es

uno de los más debatidos y que potencialmente puede influir de forma muy importante en su salud, no solo en la psíquica, sino también en la física.

Las condiciones de trabajo pueden erosionar los niveles de satisfacción laboral percibida por el trabajador como factor subjetivo, e incluso llegar a dañar directamente la salud de los empleados. Las nuevas prácticas de trabajo y los rápidos avances tecnológicos, con la incorporación de tecnologías cada vez más sofisticadas y que requieren de una mayor especialización al empleado, están cambiando la naturaleza de muchos puestos de trabajo. A menudo, los sistemas de trabajo se están

volviendo más inflexibles y automatizados, dejando al empleado con menos control sobre su carga de trabajo y con menos independencia para desarrollarlo. A esto se añade que muchas organizaciones apuestan por reducir la plantilla en general y la plantilla de personal fijo en particular, aumentando con ello la inseguridad en el empleo. Todos estos aspectos podrían tener un impacto negativo sobre los niveles de satisfacción laboral y calidad de vida profesional, y por consiguiente, repercutir negativamente sobre la salud del trabajador.

En los gobiernos de muchos países industrializados se está legislando para que las organizaciones acepten una mayor responsabilidad, consecuencia del impacto que sus prácticas de gestión del trabajo están teniendo en la salud de sus trabajadores, y de forma secundaria, se implican cada vez un mayor número de empresarios con el desarrollo de acciones formales en políticas de gestión de personal y control de los factores determinantes de estrés laboral, con el objetivo de realizar una prevención lo más precoz y evitar situaciones conflictivas posteriores de repercusión en la empresa y en los trabajadores.

En las dos últimas décadas se ha desarrollado un considerable esfuerzo en investigación sociolaboral intentando relacionar los aspectos psicosociales del trabajo con la salud de las personas. Así, diferentes estudios que se comentarán con posterioridad, han valorado de forma específica los niveles de estrés laboral y su repercusión en la salud de los trabajadores que lo sufren, sin embargo, son escasos los estudios que relacionan la salud con otros parámetros psicosociales, igualmente importantes, como la satisfacción laboral.

Se necesita, a nuestro entender, poder concretar algo más estas relaciones y por ello realizar estudios sistemáticos, exhaustivos y con una muestra amplia de población laboral que aborde esta posible relación de factores psicosociales específicos con la salud y, para ser más concretos, con la salud cardiovascular.

Dentro de estos factores, consideramos que la satisfacción laboral (SL) es un importante parámetro, puesto que se relaciona directamente con el buen desempeño del trabajo, la obtención de mejores resultados y una elevada productividad. La satisfacción laboral guarda relación también con todos los ámbitos de la vida, incluida una mejora en el nivel de salud de forma genérica y que se pudiera concretar en una disminución en los factores de riesgo cardiovascular.

En la actualidad, no existe una definición unánimemente aceptada sobre el concepto de SL. Así, por ejemplo, Locke (1976) la define como "estado emocional positivo o placentero resultante de la percepción subjetiva de las experiencias laborales de la persona"<sup>1</sup>, y para Muchinsky (2000) es "el grado de placer que el empleado obtiene de su trabajo"<sup>2</sup>. De esta forma, afirman que un trabajador se

siente satisfecho con su trabajo cuando a raíz del mismo, experimenta sentimientos de bienestar, placer o felicidad<sup>3</sup>. Como se indica en la **Figura 14** de manera gráfica, las circunstancias y características del propio trabajo y, las individuales de cada trabajador, condicionarán la respuesta afectiva de éste hacia diferentes aspectos del trabajo. Así vemos que en la satisfacción laboral influyen circunstancias laborales, como el trato con los compañeros y jefes, supervisión, grado de autonomía, responsabilidad, etc. y circunstancias personales, que son las que acabarán determinando los umbrales personales de satisfacción e insatisfacción; aspectos como su estado de salud, así como la propia historia personal y profesional, la edad o el sexo, la formación, etc. Todo esto va a ir delimitando las expectativas del trabajador, respecto a las áreas personales y laborales, las cuales a su vez, condicionarán los umbrales de lo que el trabajador espera con lo que realmente obtiene y teniendo como consecuencia una mayor o menor SL.

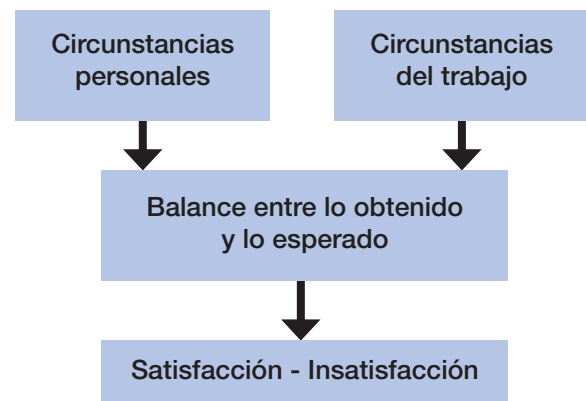


Figura 1. Variables que inciden en la satisfacción.<sup>4</sup>

## Personas y método

Se realiza un estudio observacional, transversal y multicéntrico en las áreas de Ibiza, Mallorca y Formentera. El reclutamiento de los sujetos se llevó a cabo aprovechando los reconocimientos médico-laborales iniciales y periódicos de vigilancia de la salud desde enero de 2008 a diciembre de 2009 realizado por 4 médicos del trabajo, en los que se les explicaba la finalidad del estudio y sus características y se solicitaba la participación voluntaria del trabajador.

El tamaño muestral fue de 1016 trabajadores de Mallorca, Ibiza y Formentera, en los que hubo 380 hombres, 636 mujeres con un rango de edades de 16 a 69 años, en el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2009.

Los datos de carácter sociodemográfico y laboral se recogieron mediante entrevista clínica realizada por personal sanitario de los servicios de prevención (médicos/

enfermeros). Todos los trabajadores participantes en el estudio rellenaron un cuestionario de salud.

Se estudiaron las siguientes variables sociodemográficas: Edad, sexo y estado civil.

Las variables laborales estudiadas fueron las siguientes: el nivel de estudios (sin estudios primarios, estudios primarios, diplomados y licenciados), el tipo de contrato (fijo, interino-eventual y fijo discontinuo), cambio de empleo, discordancia (entendiendo por discordancia que el trabajador por su nivel de formación esté trabajando en una categoría profesional mayor o menor que la que debería por dicha preparación), antigüedad en el puesto de trabajo, pluriempleo, el sector laboral de actividad (salud, servicios y administración pública) y el turno.

Las variables de salud estudiadas fueron las siguientes: tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal, parámetro de cintura y determinaciones analíticas (glucosa, colesterol total, HDL-colesterol y LDL colesterol y triglicéridos).

Se estudiaron también las siguientes variables clínicas: Hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico (NCEP ATP-III) y el riesgo cardiovascular (según el modelo Framingham calibrado para la población española, mediante el modelo REGICOR y según el modelo SCORE).

Para determinar la satisfacción laboral se emplea la Escala General de Satisfacción (Overall Job Satisfaction) desarrollada por Warr, Cook y Wall 5 validado para la población española.

El cuestionario es auto administrado y emplea una escala tipo Likert de 15 ítems. Se ha de indicar el grado de satisfacción con cada ítem, yendo de muy insatisfecho a muy satisfecho.

Esta escala permite la obtención de tres puntuaciones:

- Satisfacción extrínseca
- Satisfacción intrínseca
- Satisfacción general, que es la suma de las dos anteriores.

Es una escala aditiva en la que la puntuación total se obtiene con la suma de los resultados marcados por los encuestados en los quince ítems.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS-V.<sup>19</sup>. Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de las distribuciones de frecuencias de las variables cualitativas y las medidas de tendencia central y variabilidad para las variables cuantitativas (medias, desviaciones estándar y rangos). Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de ji cuadrado. Para estudiar la asociación entre variables cuantitativas (la mayoría en este estudio) se utilizó el test de la T-Student en la comparación de medias para datos independientes. Finalmente para obtener un análisis predictivo se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con p de inclusión 0,05 y de exclusión de 0,1. Consideramos una diferencia estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ .

## Resultados

En una primera fase realizamos un análisis univariante analizando cada una de las variables estudiadas tanto socio demográficas como de salud y su relación con la satisfacción laboral.

Para no resultar demasiado prolijo en la presentación de los datos, ya que serían más de 60 tablas comparativas decidimos explicar los resultados elaborando 2 tablas resumen.

Los resultados de la significación estadística del análisis univariante de la satisfacción laboral y su relación con las variables sociodemográficas y laborales la podemos ver en la **tabla 1**<sup>6</sup>.

### Satisfacción laboral y variables socio demográficas.

**Tabla 1.** Significación estadística de satisfacción laboral en variables socio demográficas y laborales<sup>6</sup>

SATISFACCIÓN LABORAL			
	Interna	Externa	Total
Edad	si	no	no
Sexo	no	no	no
Estado civil	no	no	no
Nivel estudios	si	si	si
Tipo contrato	si	no	si
Discordancia	no	no	no
Nº cambios empleo	no	no	no
Antigüedad empresa	si	si	si
Antigüedad puesto	si	si	si
Pluriempleo	si	no	si
Sector laboral	si	si	si
Turno	si	no	si
Estrés	si	si	si

## Satisfacción laboral y variables de salud.

**Tabla 2.** Significación estadística de satisfacción laboral en variables de salud<sup>6</sup>

SATISFACCIÓN LABORAL			
	Interna	Externa	Total
Percepción salud	si	si	si
Tabaco	no	no	no
Alcohol	no	no	no
Ejercicio físico	no	no	no
IMC	no	no	no
Grasa corporal	no	no	no
Diabetes	no	no	no
Colesterol	no	no	no
RCV Framingham	no	no	no
Síndrome Metabólico	no	no	no
Perímetro cintura	no	no	no

Representamos las significaciones estadísticas del estudio univariante de la satisfacción laboral con las variables de salud en la **tabla 2**<sup>6</sup>.

Al realizar un análisis de regresión lineal múltiple con el objetivo de detectar aquellas variables, del total de las analizadas, las que mejor predicen la satisfacción laboral en nuestra muestra los resultados señalan que existen cuatro variables que cumplen con este objetivo.

Observamos que de todas las variables que presentan significación estadística la que tiene una mejor correlación es la calidad de vida laboral ( $\beta=0,47$ ,  $t=13,4$ ;  $p<0,001$ ), seguida del estrés ( $\beta=0,47$ ,  $t=13,4$ ,  $p<0,001$ ). Los datos completos de todas las variables implicadas se presentan en la **tabla 3**<sup>6</sup>.

## Discusión

Una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos médicas no nos ha permitido ningún trabajo de investigación en que se aborde la relación entre la satisfacción laboral y el riesgo cardiovascular en su sentido más amplio (Framingham, REGICOR, SCORE,...) o bien mediante la determinación de diferentes parámetros relacionados como perímetro de cintura, grasa corporal, IMC o perfil lipídico.

Un análisis de las mismas bases de datos nos ha permitido encontrar algunas publicaciones que valoran la relación existente entre la satisfacción laboral con algunos parámetros concretos relacionados tanto con el riesgo

cardiovascular como con variables sociodemográficas y laborales, aunque de forma tangencial en la mayoría de los casos por lo que el número de artículos final es muy reducido.

La gran diversidad de variables contempladas en nuestro estudio hace imposible que podamos comparar nuestros resultados de forma global con los obtenidos con otros investigadores, aunque sí de forma individual con aquellos factores que sí han sido analizados con otros grupos.

Este hecho realza la originalidad de nuestro trabajo y nos permite poner las bases para estudios posteriores en estas u otras publicaciones.

Con objeto de simplificar y clarificar los datos obtenidos vamos a centrarnos en la relación existente entre las variables sociodemográficas, laborales y de salud con la satisfacción laboral.

Satisfacción laboral y variables sociodemográficas y laborales.

En nuestro estudio, tanto en el uni como en el multivariante, los trabajadores con mayor nivel educativo, es decir, los universitarios presentan unos valores de satisfacción laboral total más elevados, estos datos coinciden con diferentes estudios<sup>7, 8, 9 y 10</sup> y difieren de los obtenidos por otros investigadores<sup>11 y 12</sup>. Estos pueden estar relacionados con el mayor nivel de ingresos y el mayor control de estos profesionales sobre su trabajo.

En el resto de variables sociodemográficas en ninguno de los casos se observan diferencias en los valores obtenidos en los diferentes grupos ya sea en los análisis

**Tabla 3.** Variables predictoras de satisfacción laboral según el modelo de regresión lineal múltiple<sup>3</sup>

ANÁLISIS MULTIVARIANTE EN SATISFACCIÓN LABORAL			
Variable	Beta	t	Significación
Calidad de vida profesional	0,47	13,4	< 0,001
Siegrist E/R	-0,32	-9,2	< 0,001
Estudios	0,133	2,846	0,005
Situación laboral	0,103	2,218	0,027



univariantes o multivariantes, estos datos nos permiten excluir la edad y el sexo como factores que influyan en los niveles de satisfacción laboral.

En las variables laborales encontramos que las únicas diferencias estadísticamente significativas, tanto en el estudio uní como multivariante, aparecen según el tipo de contrato. Se observa que los trabajadores con mayor estabilidad en el empleo tienen valores inferiores de satisfacción laboral (tanto total como intrínseca), esto podría estar relacionado con la sensación de seguridad en el empleo que otorgaría un valor más relativo al trabajo como fuente de efectos beneficiosos para el trabajador.

La mayoría de variables laborales presentan diferencias en el estudio univariante que luego no se ven refrendadas en el multivariante, así vemos que:

- Según antigüedad en el empleo o en el puesto los trabajadores más veteranos tienen unos niveles de satisfacción laboral menores que el resto lo que podría indicar un cierto nivel de cansancio o aburrimiento con el trabajo.
- Los trabajadores pluriempleados presentan mayor nivel de satisfacción laboral. Esto podría relacionarse con un mayor nivel de ingresos de estos trabajadores.
- Turno de trabajo. Se observan mayores niveles de satisfacción laboral en el grupo de trabajadores con turno partido.

- Sector laboral. Los menores valores de satisfacción en los trabajadores de la administración pública podrían estar relacionados con el gran porcentaje de los mismos que presentan contratos estables de trabajo y valores de antigüedad más elevados.

Cuando valoramos la discordancia entre formación académica y puesto de trabajo observamos que en aquellas personas en las que existe, los valores de satisfacción laboral son menores aunque las diferencias no son estadísticamente significativas debido a las diferencias en el número de trabajadores en cada grupo (994 frente a 22). Esto puede guardar relación con el esfuerzo realizado por el trabajador en su formación que no se ve acompañado de un puesto acorde a la misma ni en cuanto a contenido ni en cuanto a remuneración.

### **Satisfacción laboral y variables de salud.**

En nuestro trabajo únicamente hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, y solo en el univariante, entre la satisfacción laboral y la percepción de salud. Estos resultados coinciden con los estudios de otros autores<sup>13,14 y 15</sup>. En todos ellos la buena percepción de salud está relacionada directamente con la satisfacción laboral. Estos datos apoyan la hipótesis de que cuanto mejor sea la salud física de la persona mejor podrá afrontar su trabajo y mejor será su percepción del mismo.

## Bibliografía

1. Locke EA. The nature and causes of job satisfaction, en M. D. Dunnette (ed): Handbook of Industrial and Organizational Psychology. Nueva York: John Wiley & Sons 1976.
2. Muchinsky PM. Psicología aplicada al trabajo, Madrid: Paraninfo. Thomson Learning 2000.
3. Leal A, Román M, Alfaro A, Rodríguez L. Critical stressors influencing construction estimators in Hong Kong. *Construction Management and Economics* 2004; 23 (1):33-43.
4. Nota técnica de prevención 394. Satisfacción laboral. Escala general de satisfacción. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 1995.
5. Warr PB, Cook JD, Wall TD. Scales for the measurement of some work attitudes and aspects of psychological well-being. *Journal of Occupational Psychology* 1979; 52, 129-148
6. Tejedo Benedicto E, Satisfacción laboral y calidad de vida profesional. relación con variables sociodemográficas, laborales y con parámetros de riesgo cardiovascular en trabajadores de baleares. Tesis doctoral. 2011.
7. Klien SM, Maher JR. Education level and satisfaction with pay. *Personnel Psychology* 1992; 196(19):195-208
8. Meng R. The relations between unions and job satisfaction, *Applied Economics* 1990; 22:1635-1648.
9. Ross CE & Reskin BF. Education, Control at Work and Job Satisfaction, *Social Science Research* 1992; Vol. 21:134-148.
10. Clark AE & Oswald AE. Unhappiness and unemployment, *Economic Journal* 1994; 104:684-659.
11. Clark AE, Oswald AJ, Warr PB. Is job satisfaction U-shaped in age?, *Journal of Occupational and Organizational Psychology* 1996; 69:57-81.
12. Blanchflower DG, & Oswald AJ. Entrepreneurship and supernormal returns: evidence from Britain and the US. Mimeo, Dartmouth College 1992.
13. Clark AE. Job Satisfaction in Britain, *British Journal of Industrial Relations* 1996; vol. 34:189-217.
14. Clark AE, Oswald AJ, Warr PB. Is job satisfaction U-shaped in age?, *Journal of Occupational and Organizational Psychology* 1996; 69:57-81.
15. Groot W & Van Den Brink H. Job satisfaction of older workers, *International Journal of Manpower* 1999; 20, 5/6:343-36

## ORIGINAL

# Espicias, hierbas medicinales y plantas. Usos en medicina. Revisión de la bibliografía científica (Medline)

*Spices, plants and medicinal herbs. Medical use.  
Scientific bibliography review. (Medline)*

**M<sup>a</sup> Teófila Vicente-Herrero<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Jesús Terradillos García<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> Victoria Ramírez Iñiguez de la Torre<sup>3</sup>, Luisa M. Capdevila García<sup>4</sup>, Ángel Arturo López-González<sup>5</sup> Katrina Riera Routon<sup>6</sup>**

1. Doctora en Medicina. Especialista en Medicina del Trabajo. Grupo Correos-Valencia y Castellón. Técnico Superior en prevención de Riesgos laborales- Ergonomía.

2. Licenciada en Medicina. Especialista en Medicina del Trabajo. INSS-Madrid. Técnico Superior en prevención de Riesgos laborales.

3. Licenciada en medicina. Especialista en Medicina del Trabajo. Grupo Correos-Albacete y Cuenca. Técnico Superior en prevención de Riesgos laborales - Seguridad.

4. Doctora en Medicina. Especialista en Medicina del Trabajo y Médico de familia. Servicio de Prevención Mancomunado MA-PFRE. Valencia. Técnico Superior en prevención de Riesgos laborales- Ergonomía, Seguridad e Higiene.

5. Doctor en Medicina. Especialista en medicina del Trabajo. Servicio de Prevención de GESMA. Palma de Mallorca. Profesor asociado Universidad Illes Balears. Técnico Superior en prevención de Riesgos laborales - Ergonomía.

6. Licenciada en Farmacia. Palma de Mallorca.

## Correspondencia

Dra. M<sup>a</sup> Teófila Vicente Herrero.  
Servicio de Medicina del Trabajo-SPP. Grupo Correos.  
Plaza del Ayuntamiento, 24-2<sup>o</sup>  
46002 Valencia  
Tel. +34 96 310 27 52  
E-mail: mtvh@ono.com

Recibido: 8 – I – 2013

Aceptado: 3 – V – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.02.35

## Resumen

Diversas hierbas, plantas y especias han sido importantes instrumentos de la medicina tradicional y, a veces, de la magia. Antes de la generalización de los medicamentos elaborados de forma industrial, solían prescribirse remedios compuestos por hierbas, muchos de ellos de probada eficacia, que han sido redescubiertos y utilizados en nuestros días.

En la actualidad, la ciencia nos ofrece información contrastada sobre los efectos beneficiosos que las especias pueden suponer en determinadas patologías y las bondades médicas que se apuntan en el horizonte de la ciencia.

Culturas orientales, como la India o la China, llevan años incorporando experiencias en esta línea de estudio. Se realiza en este trabajo una recopilación de algunas de estas publicaciones, dejando abierto el campo a futuros investigadores occidentales y especialmente españoles, sobre las opciones terapéuticas que ofrecen las especias y las plantas; un camino donde nuestra experiencia es aún escasa.

**Palabras clave:** Plantas Medicinales, usos medicinales de las hierbas, usos para la salud de las especias.

## Abstract

Various herbs, plants and spices have been important tools for traditional medicine and sometimes magic. Before the widespread use of industrially manufactured drugs, very common remedies, made out of herbs were prescribed, many of them with proven efficacy that have been rediscovered and used nowadays.

Today, science offers contrasted information on the beneficial effects that spices may represent for certain pathologies and their potential medical benefits that might arise in the horizon of science.

Eastern cultures, such as India or China, spent years incorporating their experiences in this line of study. This work represents a compilation of some of these publications, leaving the field opened to future researchers, western and especially Spanish, on potential treatment options offered by spices and plants, a path where our experience is still limited.

**Key words:** Medicinal plants, herbal medicine use, herbs spices health benefits.

## Introducción

El término *especia* suele aplicarse a las partes duras, como semillas y cortezas, de las plantas aromáticas nativas de las regiones tropicales de Asia y de las Molucas, en Indonesia, llamadas también islas de las Especies. También reciben el nombre de especias numerosas hierbas, que son en realidad las hojas fragantes de plantas herbáceas, muchas de ellas nativas de regiones templadas. En términos generales se asocia el concepto de especia a productos de origen vegetal utilizados en forma pulverizada.

Además de usarse como medio para conservar y mejorar el sabor de los alimentos, las hierbas y especias han sido importantes instrumentos de la medicina tradicional y, a veces, de la magia. Antes de la generalización de los medicamentos elaborados de forma industrial, solían prescribirse remedios compuestos por hierbas, muchos de ellos eficaces, que han sido redescubiertos y utilizados en nuestros días.

Se denominan *plantas medicinales* aquellas cuyas partes o extractos se utilizan como drogas o medicamentos para el tratamiento de alguna afección o enfermedad y ancestralmente se han usado tanto en tratamientos para personas, como para atender las enfermedades de los animales. La parte de las plantas utilizada para tales fines se conoce de forma genérica y popular como droga vegetal y puede ser suministrada en presentaciones diversas: cápsulas, comprimidos, cremas, elixir, decocción, infusión, jarabe, pomada, tintura, y ungüento, entre otras.

El uso de drogas vegetales para curar males y enferme-

dades o bien para reducir los síntomas y trastornos que algunas provocan, no es un hecho reciente, sino que, muy por el contrario, su uso se remonta a la prehistoria y sin duda ha sido una alternativa ampliamente difundida a través del tiempo y muy presente en la mayoría de las culturas que forman parte del mundo.

La industria farmacéutica actual, apoyada por los avances tecnológicos, se ha basado con frecuencia en estos usos y conocimientos tradicionales a la hora de elaborar y sintetizar parte de los fármacos que se producen. Este proceso continúa vigente en el momento actual, con nuevos aportes y aplicaciones de utilidad en el tratamiento de patologías nuevas o preexistentes.

En algunas ocasiones es la planta entera la que puede llegar a tener un valor medicinal, si bien lo más habitual es que se utilice solo una parte de ella: hojas, semillas, flores, cortezas y raíces, donde se concentran los compuestos activos utilizables de las mismas. Su forma de aplicación puede variar, aunque lo más frecuente es la infusión o cocción de principio activo disuelto en agua, dando origen a una tisana. De esta manera se utilizan la tila, la pasionaria o el café. Otras plantas requieren distintas formas de uso, como puede ser a través de tinturas, ingeridas o masticadas, inhalando el humo que produce su combustión o mediante aplicación tópica.

Entre las especias y plantas o hierbas más conocidas y, para facilitar la identificación de cada familia y el nombre con el que comúnmente es conocida, se muestra en la

**Tabla 1** una descripción de las más habituales:

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de las familias más importantes	
<b>FAMILIA/GÉNERO</b>	<b>NOMBRE COMÚN</b>
<b>Aliaceas</b>	echalote
<b>Apiaceae</b>	alcaravea, comino, perejil
<b>Brassicaceae</b>	berro
<b>Cesalpiniáceas (caesalpiniaceae)</b>	cañafistula, codocoyu de Chile, hojasén, huevos de iguana, mutuy o alcaparra de la India, retama, sen, sen de Alejandría, sen de la India, sen de España
<b>Compuestas (compositae)</b>	estragón (dragoncillo)
<b>Cistáceas (cistaceae)</b>	romerillo
<b>Crucíferas</b>	mostaza, Brassica o col silvestre, rúcula
<b>Cupresáceas (cupressaceae)</b>	enebro
<b>Fabaceae</b>	tamarindo, regaliz
<b>Iridáceas (Iridaceae)</b>	azafrán
<b>Labiadas</b>	ajedrea, albahaca, albahaca labiada norteamericana, romero, orégano, salvia común, serpol, tomillo
<b>Lamiaceas</b>	melisa o toronjil
<b>Lauraceas (Lauraceae)</b>	canela
<b>Lauraceas (Lauraceae)</b>	laurel
<b>Liliaceae (Liliáceas).</b>	cebollino
<b>Liliáceas (liliaceae)</b>	ajo
<b>Magnoliaceas (Magnoliaceae).</b>	anís estrellado
<b>Mentha</b>	hierbabuena, menta, poleo
<b>Mezcla especias</b>	curry, aji
<b>Miristicáceas (Myristicaceae)</b>	nuez moscada
<b>Myrtaceae</b>	clavo
<b>Orégano</b>	orégano
<b>Orquidáceas (orchidiaceae)</b>	vainilla
<b>Padaliaceas (Pedaliaceae)</b>	sésamo o ajonjolí
<b>Palmáceas</b>	coco
<b>Papaveráceas</b>	semillas de amapola
<b>Piperáceas (piperaceae)</b>	cayena, pimentón, chile, guindillas, pimienta, kava, pimientos
<b>Umbelíferas (umbelliferae)</b>	granos de anís, cilantro, eneldo, hinojo
<b>Zingiberáceas (Zingiberaceae)</b>	cardamomo, jengibre, arrurruz de la India, cúrcuma, papagayos, árbol de los viajeros, ave del paraíso, banano

## Objetivos

1. Realizar una revisión en la bibliografía médica y en la base de datos de referencia (Pub-Med) de las especias, hierbas y plantas medicinales y su peso específico reflejado en la literatura científica.

2. Valorar mediante esta revisión cuales son los usos principales que de ellas se hace en medicina y su utilidad y vigencia en la actualidad.

3. Realizar una revisión bibliográfica comentada de algunas de las más recientes publicaciones científicas sobre los usos médicos de especias, hierbas y plantas.

**Tabla 2.** Descriptor de búsqueda y su equivalente en castellano

Descriptor	Término en castellano
Allium	ajo
Allium ascalonicum	echalote
Allium schoenoprasum	cebollino
Anethum graveolens	eneldo
Artemisia dracunculul	estragón
Brassica	col silvestre/semillas de mostaza
Capsicum	pimienta
Capsicum annum grosu	morrón rojo o verde
Capsicum annu	rojo común
Capsicum annu longu	rojo
Capsicum frutescens	ají
Capsicum frutescens	tabasco
Capsicum frutescens	guindillas
Cardamom	cardamomo
Carum carvi	alcaravea
Cassia	cañafístula
Cassia acutifolia	sen
Cassia hispidula	hojasen
Cassia nicaraguensis	huevos de iguana
Cassia reticulata	retama
Cassia senna	codocoypu de Chile
Curry spice curcumin	curry
Cinnamomum	canela
Cocos	coco
Colchicum	azafran
Coriandrum sativum	cilantro/culantro
Crocus	azafran
Cuminum	comino
Curcuma	arruz de la India
Curcuma longa	curcuma
Eruca Sativa	rúcula
Foeniculum vulgare	hinojo
Glycyrrhiza glabra	regaliz
Hellianthemum lavandulifolium	romerillo
Illicium vernum	anis estrellado
Juniperus	enebro
Laurus nobilis	laurel
Melissa officinalis	melisa
Mentha arvensis	menta japonesa
Mentha pulegium	poleo
Mentha rotundifolia	menta
Mentha sativa	hierbabuena
Mentha spicata	sándalo, hierbabuena
Musaceae	banano
Nasturtium officinale	berro
Ocimum canum	albahaca
Origanum	orégano
Pimpinella	anis
Piper methysticum	kawa/kava
Piper nigrum	pimienta negra
Ravenala madagascariensis	arbol de los viajeros
Rosmarinus officinalis	romero
Salvia officinalis	salvia
Satureja	planta de ajedrea
Sesamum	sesamo
Strelitzia reginae	ave del paraiso
Syzygium aromaticum	clavo
Tamarindus indica	tamarindo
Thymus	tomillo
Vanilla planifolia	vainilla
Wasabi	wasabi
Zingiber officinale	jengibre

## Métodos

Se realiza una búsqueda bibliográfica en Pub-Med, base de datos gratuita de referencia de textos/publicaciones de literatura científica en biomedicina y ciencias de la salud.

Se recurre para ello a palabras clave contenidas en dichas publicaciones, solas o asociadas a otras u otros conceptos. Se apoya esta búsqueda mediante descriptores Desh Descriptores en Ciencias de la Salud, creados para servir como lenguaje único en la indización de artículos de revistas científicas, libros, anales de congresos, informes técnicos, y otros tipos de materiales, así como para ser usado en la búsqueda y recuperación de asuntos de la literatura científica en las fuentes de información disponibles en la Biblioteca Virtual en Salud. Son palabras o expresiones del lenguaje utilizadas por el constructor del tesoro para designar los conceptos representativos del documento y las preguntas utilizadas por el indizador.

En el caso que aquí nos ocupa, para realizar la búsqueda bibliográfica sobre un concepto tan genérico como es el de la utilización de las especias, hierbas y plantas en medicina y salud, las opciones que el Desc nos ofrece son múltiples, por lo que nos circunscribimos a las que hemos considerado más representativas del conjunto y a las asociaciones que nos han parecido de mayor interés siguiendo nuestro propio criterio personal.

## Resultados

La **Tabla 2** recoge los descriptores utilizados y su correspondencia con el término en lengua española. La **Tabla 3** muestra las publicaciones encontradas en Pub-Med sobre cada una de las especias y sus usos en medicina, el número de publicaciones y años primero y último de aparición de estas publicaciones. Es elevado el número de publicaciones que constan en la base médica de referencia consultada, destacando entre ellas las dedicadas a allium, zingiber, cúrcuma o artemisia.

En la **Tabla 4** se muestran las publicaciones médicas que constan en la base de datos Pub-Med sobre las utilidades dadas en medicina a determinados tipos de especias, así como el primer y último año de aparición de dichas publicaciones. Se aprecia que son mucho

más cuantiosas las publicaciones existentes en relación con los efectos beneficiosos para la salud y de utilidad en medicina de las plantas medicinales, con más de 17.000 publicaciones, superando ampliamente al número de artículos referidos a las especias, sin duda apoyadas por una mayor tradición, especialmente en algunos países orientales.

Las publicaciones que tratan los efectos beneficiosos para la salud de las especias se centran en su potencial

antioxidante y en su actividad frente a determinados tipos de infecciones, si bien son objeto de interés los efectos metabólicos y antiinflamatorios que pueden aportar.

Llama la atención igualmente la incorporación de estas sustancias en la investigación médica en temas de tanta actualidad como el cáncer o las enfermedades neurodegenerativas y, de forma especial, de la enfermedad de Alzheimer, todavía muy en sus comienzos pero de indudable interés futuro.

**Tabla 3.** Publicaciones en Pub-Med sobre las especias y sus usos en medicina

Términos de búsqueda	Número de publicaciones	Años primero y último
Allium	533	1954-2011
Zingiber officinale	397	1976-2011
Curcuma longa	379	1954-2011
Artemisia dracunculul	368	1959-2011
Spices	224	1946-2011
Brassica	222	1946-2011
Cassia	207	1965-2011
Thymus vulgaris	188	1972-2011
Piper methysticum	178	1974-2011
Melissa officinalis	167	1965-2011
Ocimum	119	1969-2011
Cocos	111	1963-2011
Capsicum	105	1963-2011
Crocus sativus	85	1986-2011
Origanum majorana	73	2000-2011
Glycyrrhiza glabra	63	1980-2011
Cinnamomum zeylanicum	62	1974-2012
Cassia senna	52	1969-2011
Rosmarinus officinalis	50	1991-2012
Salvia officinalis	48	1998-2011
Juniperus	43	1964-2012
Piper nigrum	40	1982-2011
Foeniculum vulgare	36	2002-2011
Pimpinella anisum	35	1964-2011
Sesamum	32	2000-2011
Tamarindus indica	30	1991-2011
Illicium verum	28	1964-2011
Syzygium aromaticum	27	1991-2011
Carum carvi	23	1973-2011
Allium schoenoprasum	22	2000-2011
Cuminum	22	1989-2011
Curry spice curcumin	22	2001-2011
Mentha spicata	22	1999-2011
Origanum vulgare	22	2003-2011
Musaceae	20	2002-2011
Satureja	20	1991-2011
Coriandrum sativum	19	1996-2011
Laurus nobilis	17	1995-2011
Cardamom	14	2001-2010
Capsicum frutescens	13	1996-2008
Mentha pulegium	12	2003-2011
Mentha arvensis	10	1985-2011
Nasturtium officinale	9	1990-2011
Allium ascalonicum	8	1989-2008
Anethum graveolens	8	1982-2009
Eruca Sativa	5	2008-2010
Wasabi	3	1991-2007
Mentha sativa	2	2010-2011
Planifolia	1	2006

## Revisión bibliográfica comentada

En la revisión bibliográfica que se ha llevado a cabo, destacan las investigaciones realizadas en los últimos años sobre la utilidad y al papel de las hierbas y especias en salud. Las propiedades antioxidantes de hierbas y especias adquieren

relevancia a la vista de su impacto en la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad y en su influencia, por ello, en el desarrollo de la aterosclerosis.

Se considera nivel III-3 de evidencia científica (National Health and Medical Research Council [NHMRC] levels

**Tabla 4.** Publicaciones en Pub-Med sobre los usos dados a las especias, hierbas y plantas en medicina y en salud

<b>spices and antiinflammatory effects</b>	109	1984-2010
spices and xenobiotic effects	9	1995-2010
spices and obesity effects	11	2006-2011
spices and neurodegenerative disorders effects	14	2000-2011
spices and hipertension effects	9	2005-2011
spices and diabetes effects	31	1983-2010
spices and antioxidant effects	295	1974-2011
spices and antifungal effects	28	1980-2011
spices and antimicrobial effects	129	1972-2011
spices and allergy effects	4	2000-2010
spices and cancer preventive effects	14	1995-2010
spices and metabolic effects	39	1981-2011
spices and tumorigenesis inhibition effects	6	1994-2004
spices and heart effects	13	1965-2010
spices and immunomodulatory effects/activity	6	2007-2010
spices and immunomodulatory activity	4	2009-2010
<b>herbs spices</b>	245	1965-2012
herbs spices health benefits	10	2002-2011
herbs spices medicine benefits	4	2006-2010
herbs spices toxicity	14	1994-2011
<b>herbal medicine</b>	17422	1946-2011
herbal medicine use	17422	1946-2011
herbal medicine diabetes	621	1985-2012
herbal medicine cancer	1974	1973-2011
herbal medicine constipation	89	1985-2011
herbal medicine pregnancy	415	1976-2012

of evidence) que el consumo medio de un diente de ajo (o equivalente) al día puede tener un efecto reductor del colesterol de hasta un 9%. Se considera nivel III-1 de evidencia científica que 7,2 g de extracto de ajo envejecido se ha asociado con un efecto anticoagulante (estudios in vivo), así como con una modesta reducción en la presión arterial (una disminución aproximada del 5,5% en la presión arterial sistólica).

Se han estudiado una serie de compuestos bioactivos presentes en hierbas y especias en cuanto a sus propiedades anticancerígenas en animales, pero el desafío consiste en integrar este conocimiento para determinar si los efectos se pueden observar también en los seres humanos.

La investigación sobre los efectos de hierbas y especias en la salud mental debe distinguir entre el deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento y los efectos agudos de la función psicológica y cognitiva. Hay evidencia de nivel I y II para el efecto que algunos suplementos de hierbas tienen en la función psicológica y cognitiva.

Existe una evidencia científica muy limitada respecto a los efectos de las hierbas y de las especias en diabetes tipo 2. La mejor evidencia parece estar en el efecto del ginseng sobre la glucemia, si bien su base se centra en pocos estudios y requerirá de más investigaciones en los años venideros, en particular el estudio de sus efectos en los patrones de consumo crónico.

Recientemente, está adquiriendo un creciente interés el uso de estas sustancias como alternativas al uso de antiinflamatorios no-esteroides en el tratamiento de la infla-

mación crónica, donde la investigación se está centrandó en el uso de extractos de alimentos. Hay evidencia de nivel II para el uso del jengibre en el proceso de mejoría del dolor en la rodilla artrítica, sin embargo, la mejoría obtenida hasta el momento es modesta y la eficacia del tratamiento de jengibre se clasifica por debajo del obtenido con ibuprofeno. Serán necesarias investigaciones futuras para valorar las implicaciones en salud pública y en dietética. En las recomendaciones para la ingesta de alimentos contenidas en la guía australiana para una alimentación saludable, aún no están incluidas las propuestas relativas a hierbas y especias. Se ha de considerar en el futuro la posibilidad de incluir recomendaciones más explícitas sobre qué lugar deben ocupar en una dieta saludable. Además de estos efectos mencionados como antioxidantes y otras propiedades, las hierbas y especias pueden ser utilizados en las recetas de cocina para reemplazar parcial o totalmente ingredientes menos deseables, tales como sal, azúcar y grasas saturadas, consumiendo por ejemplo adobos y aderezos, platos salteados, guisos, sopas, curries y cocina de estilo mediterráneo. Los platos de verduras y opciones vegetarianas pueden ser más apetecibles si se preparan con hierbas y especias<sup>1</sup>.

Recientemente se han identificado efectos terapéuticos y preventivos de la cúrcuma sobre varias células diana moleculares. Las semillas de alholva, se consideran una fuente rica en fibra soluble y se utilizan en la cocina india, con efectos de reducción de la glucosa en sangre y de los lípidos y pueden ser utilizadas como un adyuvante alimentario en el tratamiento de la diabetes. Del mismo modo el ajo, la cebolla y el jengibre se han encontrado efectivos para modular favorablemente el proceso de carcinogénesis<sup>2</sup>.

La actividad antioxidante de especias como los clavos de olor, la canela, la pimienta, el jengibre, el ajo, la menta y la cebolla, o la mezcla de especias como: el jengibre, la cebolla y el ajo; la cebolla y el jengibre, el jengibre y el ajo, utilizadas en dietética sugiere que, además de impartir sabor al alimento, poseen ventajas potenciales para la salud mediante la inhibición de la peroxidación de lípidos<sup>3</sup>.

Otro de los aspectos más debatidos es la capacidad antibacteriana de algunas plantas o especias. En general, los componentes antibacterianos presentes en las plantas son lábiles al calor y si bien todas las especias probadas han mostrado cierto efecto frente a bacterias, todas perdieron sus actividades antibacterianas tras de 20 minutos a 100 grados centígrados<sup>4</sup>.

Estos efectos antibacterianos fueron detallados en un estudio realizado en Australia con cincuenta y seis extractos etanólicos de diversas partes de 39 plantas que se utilizan en la medicina tradicional aborigen de Australia y que fueron investigados por sus actividades antibacterianas frente a cuatro gérmenes Gram positivos (*Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*) y cuatro *Escherichia coli* Gram-negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhimurium*) y demostraron que se observaba inhibición del crecimiento significativo en cultivos incubados en presencia del extracto después de de 1 h para *B. cereus*, *E. faecalis* y *S. aureus* y 2 h para *S. pyogenes*<sup>5</sup>.

Algunos de los estudios más recientes se han basado en determinar la presencia de actividad antibacteriana en los extractos crudos de algunas de las plantas medicinales de uso común en Malasia: *Andrographis paniculata*, *Vitex negundo*, *Morinda citrifolia*, *sarmentosum Piper*, y *Centella asiatica*, frente a cinco cepas de especies de bacterias: *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* y que mostraron actividad hacia la *P. aeruginosa*. *A. paniculata* se muestra como el más potente. Este hallazgo constituye una base para futuros estudios sobre la detección de las propiedades antibacterianas de los extractos de plantas locales medicinales<sup>6</sup>.

Las especias pueden desempeñar un papel esencial como agentes anti-inflamatorios en nuestra dieta, actuando como activadores PPAR, y mejorar la sensibilidad a la insulina, actuar sobre la dislipemia y contrarrestar el aumento de peso. Los efectos de la inflamación crónica causada por la obesidad se contrarrestan por esta acción y, en consecuencia, son capaces de reducir la progresión de las enfermedades asociadas con la inflamación crónica<sup>7</sup>.

Las hierbas en las que se hace mayor hincapié, son algunos de los remedios más utilizados y cubren una

amplia gama, incluyendo las hierbas con flores, frutas y bayas, raíces y rizomas, y hongos. Para ayudar a aportar un nuevo nivel de control de calidad en la producción de extractos de hierbas, se incorpora el uso de la espectrometría de masas y la tecnología de huellas dactilares quimiométricas en la autenticación de las hierbas. Como la necesidad de la promoción de salud eficaz, asequible y con tratamiento eficaz, se incrementa de forma paralela al aumento de población que envejece, existe también una creciente demanda de un riguroso control científico de los medicamentos herbarios<sup>8</sup>.

Más recientemente, se han elaborado nuevas estrategias para promover los sistemas antioxidantes endógenos y han sido identificadas vías diferentes implicadas en la respuesta al estrés oxidativo. En paralelo se están generando compuestos capaces de regular al alza estas vías y probado en modelos animales con Alzheimer y en pacientes humanos. Esta regulación al alza en la expresión de genes antioxidantes con efectos beneficiosos en ratones, está generando esperanza para abrir futuras vías en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas del presente siglo<sup>9</sup>.

Debemos reseñar finalmente, dentro de los efectos medicinales de las especias, su capacidad antialérgica, avalada científicamente por trabajos como el de Mohamed GG en 2010, realizado en Egipto para investigar las condiciones que conducen a la eliminación de las aminas biogénicas a través del sistema modelo. Algunos aditivos naturales como es el caso de la glucosa, las especias, leche, vainilla, fécula, el jugo de naranja, ácido ascórbico y ácido cítrico, mostraron un efecto eficaz sobre la desaparición de la histamina y tiramina. Al estudiar el efecto de algunos aditivos en aminas biogénicas, se encontró que el tomate mostró una disminución de las concentraciones de histamina y tiramina mediante la adición de especias. La fresa y plátano mostraron una clara disminución en las concentraciones de histamina y tiramina mediante el tratamiento con ácido ascórbico. El tratamiento del mango con leche condujo a un aumento del nivel de histamina mientras que la leche con el chocolate dio como resultado el aumento tanto de las concentraciones de histamina, como de tiramina. Queda de esta forma un camino abierto a futuras investigaciones en esta línea de trabajo<sup>10</sup>.

En un estudio realizado en un subgrupo de pacientes con reacciones alérgicas al apio crudo o alimentos crudos y cocinados, el apio sigue siendo alergénico incluso después del tratamiento térmico prolongado (76.07 min/100 grados Centígrados) y deja patente que el apio es alergénico como especia en pacientes con alergia al apio crudo y que las células RBL sensibilizadas al apio crudo con IgE de ratón pueden servir como herramienta útil para la detección de la posible alergenicidad en los productos que contienen apio<sup>11</sup>.



## Conclusiones

Las publicaciones referidas a los efectos médicos de diversas especias, se cuentan por cientos y, en algunas de ellas por miles, lo que habla del interés que despiertan y de su potencial uso como apoyo en el tratamiento o prevención de algunas de las patologías más frecuentes.

Demostrar los beneficios de los alimentos por medios científicos sigue siendo un reto, especialmente cuando se compara con los estándares aplicados para la evaluación de los agentes farmacéuticos. Los productos farmacéuticos son compuestos de bajo peso molecular, utilizados en su forma purificada y concentrada. Los alimentos se consumen en combinación, en cantidades relativamente grandes y en condiciones altamente socializadas. El verdadero reto no consiste en probar si alimentos tales como hierbas y especias tienen beneficios para la salud, sino en la definición de cuáles son estos beneficios y el desarrollo de los métodos para poder exponerlos por medios científicos. Dentro de los aspectos culturales, destaca el lugar de hierbas y especias en la dieta, que debe ser considerado mediante una revisión que incluya los beneficios para la salud. Esto implicaría una redefinición dentro de la categoría de alimentos y la forma en que los beneficios pueden ser vistos e investigados. La investigación puede centrarse en la identificación de sustancias bioactivas presentes en hierbas y especias, o en sus propiedades como un alimento completo, y / o establecerse en el contexto de una cocina dietética.

En muchos casos, sus efectos aún se tratan en el terreno de las hipótesis y requerirán de posteriores estudios para poder incorporarse al arsenal científico y a la medicina occidental basada en la evidencia, pero sin duda constituyen un punto de partida a consultar por cualquier investigador interesado en estos temas.

Se puede postular como directriz para el futuro, puesto que varias enfermedades metabólicas y trastornos dege-

nerativos relacionados con la edad están estrechamente relacionados con los procesos oxidativos en el cuerpo, el uso de hierbas y especias como una fuente de antioxidantes para combatir determinados procesos a patologías en las que la oxidación juega un papel decisivo.

Los estudios deberían centrarse en la validación de la capacidad antioxidante de las hierbas y las especias después de la cosecha, así como en pruebas de sus efectos sobre los marcadores de oxidación. Esto funcionará en paralelo con los ensayos clínicos que pretendan establecer a los antioxidantes como mediadores en la prevención de enfermedades.

Desde una perspectiva dietética, la funcionalidad de hierbas y especias se expone a través de la consideración de sus propiedades como alimentos. Como con la mayoría de los alimentos, los beneficios reales de su inclusión en la dieta es probable que surjan con una mejor comprensión de los atributos que tienen sobre la salud, sustentada en los avances metodológicos que se abordan con base en pruebas para demostrar sus efectos. Estos avances están en marcha a través de estudios basados en la evidencia científica que permitirán fundamentar las alegaciones de beneficios en la salud relacionados con los alimentos. En la actualidad, las recomendaciones apoyan el consumo de alimentos ricos en componentes bioactivos, tales como hierbas y especias. Con el tiempo, podemos esperar ver un gran cuerpo de evidencia científica que respalde los beneficios de las hierbas y especias en el mantenimiento general de la salud y en la protección contra la enfermedad.

Los años venideros pueden aportar interesantes conclusiones en este sentido una vez abiertas nuevas líneas de investigación que despiertan expectativas para la sanidad pública más allá de las propias aportaciones que nos ofrece ya en el momento presente la farmacología tradicional y quizás como un apoyo complementario a ésta.

## Agradecimiento:

Los autores agradecen el apoyo de la Empresa Manufacturas Ceylan S.L. por su apoyo para la realización de este trabajo.

## Bibliografía

1. Tapsell LC, Hemphill I, Cobiac L, Patch GS, Sullivan DR, Fenech M, et al. Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med J Aust.* 2006 Aug 21;185(4 Suppl):S4-24
2. Krishnaswamy K. Traditional Indian spices and their health significance. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:265-8
3. Shobana S, Naidu KA. Antioxidant activity of selected Indian spices. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000;62(2):107-10
4. Chen HC, Chang MD, Chang TJ. Antibacterial properties of some spice plants before and after heat treatment. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi.* 1985;18(3):190-5
5. Palombo EA, Semple SJ. Antibacterial activity of traditional Australian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2001;77(2-3):151-7
6. Zaidan MR, Noor Rain A, Badrul AR, Adlin A, Norazah A, Zakiah I. In vitro screening of five local medicinal plants for antibacterial activity using disc diffusion method. *Trop Biomed.* 2005;22(2):165-70
7. Jungbauer A, Medjakovic S. Anti-inflammatory properties of culinary herbs and spices that ameliorate the effects of metabolic syndrome. *Maturitas.* 2012;71(3):227-39.
8. Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press; 2011
9. Dumont M, Lin MT, Beal MF. Mitochondria and antioxidant targeted therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *JAlzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 2:S633-43
10. Mohamed GG, El-Hameed AK, El-Din AM, El-Din LA. High performance liquid chromatography, thin layer chromatography and spectrophotometric studies on the removal of biogenic amines from some Egyptian foods using organic, inorganic and natural compounds. *JToxicol Sci.* 2010;35(2):175-87
11. Ballmer-Weber BK, Hoffmann A, Wüthrich B, Lüttkopf D, Pompei C, Wangorsch A, Kästner M, Vieths S. Influence of food processing on the allergenicity of celery: DBPCFC with celery spice and cooked celery in patients with celery allergy. *Allergy.* 2002;57(3):228-35.

# Caso clínico-patológico: varón con neoplasia de próstata y disnea de origen incierto.

*Clinico-pathologic case: male with prostatic neoplasm and dyspnea of uncertain origin*

**Esther García-Almodóvar<sup>1</sup>, Elena Timoner Salva<sup>2</sup>, Albert Pou Goyanes<sup>1</sup>, Manuel del Río Vizoso<sup>1</sup>, Rafael Ramos Asensio<sup>2</sup>, Tarek Sidawi Urbano<sup>2</sup>**

*Servicio de Medicina Interna<sup>1</sup> y Anatomía Patológica<sup>2</sup>  
Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.*

## Correspondencia

Manuel del Río Vizoso  
Unidad de Hospitalización a Domicilio, Planta 0, módulo F.  
Hospital Universitario Son Espases.  
Carretera de Valldemossa, 79  
07010 Palma de Mallorca.

**Recibido:** 17 – XII – 2012

**Aceptado:** 27 – III – 2013

**doi:** 10.3306/MEDICINABALEAR.28.02.43

## Resumen

Se presenta el caso de un varón de 79 años con una neoplasia de próstata diseminada, antecedentes de cardiopatía isquémica y embolismo pulmonar reciente que presenta disnea progresiva de forma subaguda, ingresando en el hospital para estudio. Tras completar el algoritmo diagnóstico no se consigue detectar la causa de su disnea, falleciendo en el hospital. El caso se presenta en el foro de las sesiones clínico-patológicas del Hospital Son Espases.

*Palabras clave:* neoplasia de próstata, microangiopatía trombotica tumoral, disnea, *tree in bud*.

## Abstract

The case is that of a 79 year old male affected by a disseminated prostatic neoplasm, ischemic cardiopathy and a recent pulmonary embolism. He was admitted with progressive subacute dyspnea. After testing, there was no evidence about the etiology of the dyspnea, dying at the hospital without certain diagnosis.

The case is discussed in the context of a clinico-pathologic general session at Hospital Son Espases.

*Key words:* prostatic neoplasm, tumor thrombotic microangiopathy, dyspnea, *tree in bud*.

## Caso clínico

Varón de 79 años sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos, con insuficiencia renal crónica estadio III, cardiopatía isquémica con enfermedad de tres vasos revascularizada quirúrgicamente con buen resultado, tromboembolismo pulmonar acaecido un año antes y carcinoma de próstata en tratamiento hormonal trimestral, que ingresó por disnea refractaria.

**Situación basal:** totalmente independiente para las actividades básicas de la vida diaria y sin disnea habitual. Tratamiento habitual: omeprazol 20 mg, prednisona 10

mg, sertralina 50 mg, clonazepam 0,5 mg, atorvastatina 40 mg, sildenafil 25 mg c/8h, acenocumarol según pauta.

**Enfermedad actual:** tres meses antes del ingreso inició disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos en los últimos 20 días. Refirió tos y expectoración blanquecina desde 15 días antes del ingreso que mejoró con tratamiento antibiótico. Negó ortopnea, edemas o episodios de disnea paroxística nocturna. Presentó dolor lumbar de características mecánicas de un año de duración de intensidad fluctuante. Negó astenia, anorexia o pérdida de peso reciente.

**Exploración física:** buen estado general, TA 172/77mmHg, afebril, saturación de O<sub>2</sub> 91% con cánula nasal de oxígeno a 2 litros. Tonos cardiacos rítmicos, sin soplos. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos añadidos. Abdomen blando y depresible, no doloroso a la palpación, con peristaltismo conservado; no masas ni organomegalias. No edemas. Pulsos pedios presentes. No se aprecia ingurgitación yugular ni reflujo hepatoyugular.

#### Pruebas complementarias:

**Análítica:** leucocitos  $7'59 \cdot 10^3$  U/l, hematíes  $4,22 \cdot 10^3$  U/l, hemoglobina 11,7 g/dl, volumen corpuscular medio 83,4 fl, plaquetas 178.000 U/l, tiempo de protrombina 14%, urea 68 mg/dl, creatinina 1,65 mg/dl, Na 133 mmol/l, K 4,4 mmol/l, proteínas totales 59 g/l, albúmina 31 g/l. Hormonas tiroideas y PSA en rango de normalidad.

**Radiografía de tórax:** sin alteraciones significativas

**Gasometría arterial FiO<sub>2</sub> desconocida:** pH 7,41, pO<sub>2</sub> 69 mmHg, pCO<sub>2</sub> 32 mmHg, HCO<sub>3</sub> 21 mmHg.

**Gammagrafía V/Q que aporta el paciente:** defectos subsegmentarios de perfusión en bases. Hipertensión arterial pulmonar.

**AngioTC y TC abdominal:** no defectos de repleción sugestivos de TEP, dilatación de arterias pulmonares principales, engrosamiento de los bronquios segmentarios y subsegmentarios ocupados por secreciones. Patrón pulmonar nodular con aspecto tree-in-bud bilateral inespecífico.

Varios nódulos pulmonares bilaterales inferiores a 5mm, bien definidos, de características infeteminadas. Infiltrado óseo difuso en la mayor parte de esqueleto visualizado, compatible con metástasis.

**Broncoscopia:** tráquea, laringe y árboles bronquiales de aspecto normal. Muestras para microbiología negativas y para anatomía patológica negativas para malignidad.

**Ecocardiografía transtorácica:** aurícula izquierda no dilatada (22 ml/m<sup>2</sup>). Ventrículo izquierdo de tamaño y grosor parietal normal con función sistólica global y segmentaria conservada (FE Teicholz 66%). Patrón de llenado mitral de onda A predominante, sin aumento de las PTDVI (E/A 0.74, Ea 8 cm/s, E/Ea 6). Válvula mitral de morfología normal con mínima IM protosistólica. Válvula Ao trivalva normofuncionante. Cavidades derechas de tamaño normal con motilidad VD conservada. IT mínima con gradiente VA de 24 mmHg. VCI no dilatada con colapso inspiratorio > 50%. Ausencia de derrame pericárdico.

**Evolución:** presentó evolución tórpida en planta de hospitalización, progresando en la disnea hasta hacerse de reposo pese a oxigenoterapia. En los últimos días desarrolló tos y expectoración hemoptoica. Se decidió actitud paliativa dadas las características del paciente y del caso, siendo *exitus* a los pocos días.

## Discusión

Se trata de un varón inmunodeprimido por su edad avanzada, por su patología de base, una neoplasia de próstata diseminada, y en tratamiento crónico con esteroides sistémicos.

El paciente consulta por una clínica de disnea crónica progresiva de tres meses de evolución sin presentar fiebre ni tos ni expectoración ni semiología de insuficiencia cardiaca congestiva.

Existen datos que desconocemos acerca de su enfermedad neoplásica como la fecha del diagnóstico, los niveles de PSA, la histología del tumor (escala de Gleason), la fecha de inicio del tratamiento hormonal y el nivel de PSA alcanzado. Nos hubiese gustado conocer la PCR, VSG, calcemia y fosfatasa alcalina dado que la sospecha de malignidad debe hacerse por la coexistencia de alteraciones radiológicas como reacción perióstica, presencia de lesiones líticas y la integridad de la cortical ósea.

La disnea es un síntoma frecuente en el paciente oncológico con prevalencia de hasta el 50% en todos los pacientes con neoplasias avanzadas<sup>1</sup>. Las causas implicadas son múltiples y con frecuencia pueden coexistir en un mismo paciente<sup>2</sup>.

Se resumen los principales mecanismos etiopatogénicos de la disnea en los pacientes oncológicos en la **tabla 1**

En nuestro caso el paciente no recibía ninguno de los tratamientos señalados.

Dentro del grupo de las causas directas intratorácicas relacionadas con el cáncer destacamos la linfangitis carcinomatosa, entidad de mal pronóstico con una supervivencia media de dos meses<sup>3</sup>. Es importante la identificación de las lesiones primarias para iniciar un tratamiento específico que pueda mejorar la calidad de vida y la posibilidad de supervivencia. En el diagnóstico se usan pruebas de imagen como la TAC y el examen fibrobroncoscópico, pero el diagnóstico definitivo será anatomopatológico<sup>4,5</sup>. En nuestro caso las pruebas complementarias descartaron la linfangitis carcinomatosa, siendo las muestras que se tomaron en el estudio broncoscópico negativas para malignidad.

Como causa indirecta relacionada con el cáncer tenemos que señalar la Enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y, dentro de ella, la Tromboembolia pulmonar (TEP) por tratarse de una enfermedad de elevada incidencia con una tasa de mortalidad sin tratamiento de aproximadamente el 30%<sup>6</sup>. Su diagnóstico es uno de los retos más difíciles para los clínicos por la escasa sensibilidad (25%) y especificidad (33%) de los signos y síntomas que presenta<sup>7</sup>. Por ello nos apoyamos en las pruebas

Tabla 1

CAUSAS RELACIONADAS CON CÁNCER				
TRATAMIENTO	DIRECTAS		INDIRECTAS	CONCOMITANTES
<b>- Fármacos:</b> • Amiodarona • Nitrofurantoina <b>- Radioterapia</b> <b>- Toxicidad QT:</b> • Adriamicina • Metotrexato • Bleomicina • Gemcitabina • Paclitaxel • Procarbazina • Ciclofosfamida Mitomicina-C.	<i>INTRATORACICAS</i> <b>- Ocupación Parénquima:</b> • Tumor primario • Metástasis • Hemorragia alveolar <b>- Obstrucción mecánica</b> <b>Vías respiratorias:</b> • Tumores primarios • Adenopatías mediastínicas <b>- Patología vascular y vasos linfáticos:</b> • Síndrome Vena cava superior • Embolia pulmonar tumoral • Linfangitis	<i>EXTRATORACICAS</i> <b>- Ascitis tumoral a tensión</b> • Hepatomegalia por ocupación tumoral	<b>- Anemia</b> <b>- Debilidad musculatura respiratoria</b> <b>- Inmunosupresión:</b> • Infecciones <b>- Estado procoagulante:</b> • TEP	<b>-Cardiopatía:</b> • Isquemia aguda • Enfermedad valvular • Disfunción ventricular sistólica o diastólica <b>- EPOC</b>

complementarias que nos ayudarán a confirmar o descartar nuestra sospecha clínica. La TAC presenta una sensibilidad del 83-90% y una especificidad del 95%, con un valor predictivo positivo (VPP), si hay concordancia con la clínica, de un 96%<sup>9</sup>.

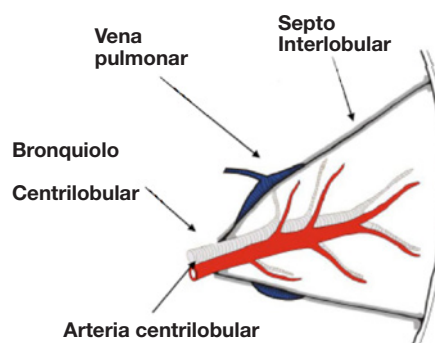
Nuestro paciente presentaba, como factores de riesgo para desarrollar una TEP<sup>9</sup>, edad avanzada y un estado procoagulante generado por su patología neoplásica, con una probabilidad clínica pretest baja según las escalas de puntuación de Wells<sup>10</sup> y Ginebra<sup>11</sup>. Se descartó este diagnóstico por los resultados obtenidos en la TCAR, donde no se observaron defectos de repleción en las arterias pulmonares.

#### Diagnóstico diferencial:

Debido al cuadro clínico inespecífico que presentaba nuestro paciente, y después de haber descartado las principales causas de disnea en el paciente oncológico, decidimos guiarnos para hacer el diagnóstico diferencial por los resultados obtenidos en la Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR), capaz de detectar la enfermedad pulmonar en pacientes sintomáticos con radiografía de tórax normal y de evaluar la distribución y la reversibilidad de la enfermedad pulmonar difusa, pudiendo alcanzar una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 98% al 99 %<sup>12</sup>.

En nuestro paciente la TCAR objetivó un patrón pulmonar nodular inespecífico con aspecto de *tree-in-bud bilateral*.

El *tree in bud* (árbol en brote) es un patrón radiológico caracterizado por la aparición, en la TAC, de nódulos centrolobulillares conectados a estructuras lineales ramificadas procedentes de un único tallo por impactación bronquial de moco, pus o sangre. Indica patología del lobulillo pulmonar secundario, sobre todo de la vía aérea distal que, en circunstancias normales, tiene un diámetro menor de 1 mm y no es visible en la tomografía computarizada, que sólo puede mostrar los bronquios de más de 2 mm de diámetro. Y, en segundo lugar, por afectación de la arteria centrolobulillar, siendo menos frecuente (figura 1).



Es un patrón inespecífico que se debe correlacionar con otros signos radiológicos y con las manifestaciones clínicas para conseguir un diagnóstico<sup>13</sup>.

Principales patologías que desarrollan un patrón *tree in bud*<sup>13</sup>

Tabla 2

Vía aérea periférica	Infecciones	– Bacterianas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mycobacterium Tuberculosis</i></li> <li>• <i>M. Avium-intracellulare complex</i></li> <li>• <i>Staphylococcus Aureus</i></li> <li>• <i>Haemophilus Influenzae</i></li> </ul>
		– Fúngicas:	• Aspergillus
		– Víricas:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytomegalovirus</li> <li>• Virus respiratorio sincitial</li> </ul>
	Enfermedades congénitas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fibrosis quística</li> <li>– Síndrome de Kartagener</li> </ul>	
	Enfermedades idiopáticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Bronquiolitis obliterante</li> <li>– Panbronquiolitis difusa</li> </ul>	
	Aspiración		
	Inhalación:	– Humos tóxicos y gas	
	Enfermedades inmunológicas	– Aspergilosis alérgica broncopulmonar	
Enfermedades del tejido conectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Artritis reumatoide</li> <li>– Síndrome de Sjögren</li> </ul>		
Arteria centro-lobulillar	Embolia pulmonar tumoral	– Más frecuentes:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer gástrico</li> <li>• Cáncer mama</li> <li>• Cáncer pulmón</li> </ul>
		– Menos frecuentes:	Hígado, próstata, páncreas, hueso, ovario, vejiga urinaria, cérvix, riñón, tumor de Wilms.

## A. Vía aérea periférica

A 1. Infecciones (causa más común del *tree in bud*)

## I. Infecciones bacterianas:

a) Reactivación de la Tuberculosis pulmonar (TB) por *Mycobacterium tuberculosis*.

Para considerar un **caso de TB** existen unos criterios clínicos necesarios, recomendados por el Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC)<sup>14</sup> y aprobados en diciembre de 2007 por el Comité de la Red Europea.

En cuanto a las pruebas complementarias, la radiografía de tórax es normal en un 5% de los pacientes afectados. En la TCAR el hallazgo más frecuente es el patrón centrolobulillar con nodulillos de 2 a 4 mm, o lesiones lineales ramificadas (necrosis caseosa intra y peribronquiolar), que es un patrón característico pero no patognomónico. Aparecen signos radiográficos en la TAC en el 72% de los pacientes con enfermedad activa<sup>15</sup>.

Nuestro paciente, debido a su edad, podía presentar una mayor exposición epidemiológica, una clínica más larvada, un mayor riesgo de muerte por tuberculosis<sup>16</sup> y un patrón radiológico compatible, si bien desconocemos el antecedente de historia de infección primaria y todos los cultivos microbiológicos fueron negativos. Por lo tanto estaríamos ante un caso posible o sospechoso.

Descartamos la tuberculosis endobronquial porque en el 90% de los casos existe una estenosis endobronquial y su diagnóstico es por broncoscopia<sup>17</sup> así como la infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* porque, si bien los pacientes ancianos presentan una mayor afectación sin relación con enfermedades por tabaco y suelen ser frecuentes los síntomas inespecíficos como la tos seca, la fatiga, el malestar general y la disnea, esperaríamos encontrar una mayor destrucción pulmonar por su inicio insidioso. Además, al ser negativos los cultivos para micobacterias no cumple criterios diagnósticos<sup>18</sup>.

b) Infecciones por *S. Aureus* o *H. Influenzae*: rechazamos los diagnósticos de bronconeumonía por *Staphylococcus Aureus* por su curso agudo, su tendencia a la cavitación y formación de empiemas y por tratarse de una neumonía comunitaria muy grave y rara, característicamente tras un episodio gripal<sup>19</sup>, y la neumonía por *Haemophilus Influenzae* por tratarse de una infección fuertemente asociada con EPOC, tabaquismo, VIH y alcoholismo y presentar con mayor frecuencia un patrón alveolar en las pruebas de imagen<sup>20</sup>, datos no presentes en nuestro caso clínico.

### II. Infecciones fúngicas:

El *Aspergillus* es capaz de desarrollar tres tipos de entidades según las características del huésped y su estado inmunológico<sup>21</sup>. Descartamos la Aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y la Aspergillosis pulmonar crónica al no ser compatibles con los antecedentes patológicos y la clínica del paciente.

La tercera patología es la Aspergillosis invasiva. La invasión de los tejidos por el *Aspergillus* es poco común y ocurre sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Presenta una importante mortalidad (> 50%) y es difícil de diagnosticar por el bajo valor predictivo de los cultivos (esputo) y los casos de colonización y contaminación. Puede desarrollar un patrón radiológico en árbol en brote<sup>22</sup> y, para establecer el diagnóstico de infección fúngica invasiva, se han establecido tres categorías (probada, probable y posible), basándose en factores del huésped y en criterios micológicos y clínicos.

Nuestro paciente tiene como factor de riesgo el antecedente de neoplasia de órgano sólido, presentando un cuadro clínico subagudo con un único criterio clínico: bronquiolitis con nódulos centrolobulillares (TCAR). Según las recomendaciones diagnósticas actuales no cumple criterios de infección fúngica invasiva posible.

### III. Infecciones víricas:

Se puede observar un patrón de *tree in bud* en las infecciones respiratorias provocadas por el Citomegalovirus, pero desestimamos el diagnóstico porque suele afectar a pacientes severamente inmunocomprometidos<sup>23</sup> desarrollando principalmente una infección sistémica, con o sin afectación pulmonar, entre ellos receptores de trasplante y pacientes afectados por SIDA con menos de 100 CD4/mm<sup>3</sup>.

Tampoco el cuadro clínico es compatible con una infección por el Virus respiratorio sincitial.

## A 2. Miscelánea

Dados los antecedentes y la clínica de nuestro paciente podemos descartar el resto de patologías que pueden desarrollar un patrón radiológico *tree in bud*.

## B. Arteria centrolobulillar

### B 1. Embolia tumoral pulmonar (ETP)

Es una de las causas de disnea en pacientes con cáncer más difíciles de diagnosticar. Fue descrita por primera vez en 1897 pero hasta el año 1930 no se describió como síndrome, con cor pulmonale subagudo debido a émbolos tumorales en la microcirculación pulmonar<sup>24</sup>. En revisiones de autopsias de pacientes con enfermedad neoplásica conocida se observó una incidencia del 2-26%<sup>25</sup>.

En la historia natural de los procesos neoplásicos las células tumorales tienen acceso a la circulación a través de la invasión de venas pequeñas y de la neovascularización del tumor. La mayoría de estas células son destruidas por fuerzas mecánicas o por el sistema inmunológico del paciente; sin embargo, algunas de estas células tumorales pueden llegar a los pulmones y quedar atrapadas dentro de los capilares, obstruyendo de forma completa e irreversible los vasos pulmonares, afectando en consecuencia al intercambio de gases y provocando *cor pulmonale*.

En la ETP las células no proliferan por lo que no se considera un fenómeno metastásico.

Ante un paciente con disnea, hipoxemia e hipertensión pulmonar sin opacidades pulmonares pensamos en esta entidad. El síntoma de presentación más frecuente es la disnea subaguda y progresiva (57-100% casos), pero pueden aparecer también dolor torácico pleurítico y/o abdominal por metástasis hepáticas o congestión venosa. Los signos más observados son los provocados por la hipertensión pulmonar y la sobrecarga del ventrículo derecho: ascitis, aumento del segundo ruido, edemas periféricos...

También podemos encontrarlos con pacientes con pérdida de peso, fatiga, síncope, tos y hemoptisis. El *Cor pulmonale* es un signo de mal pronóstico y, a menudo, conduce a la muerte en 4-12 semanas. Realizaremos el diagnóstico diferencial con la Tromboembolia pulmonar y la Embolia pulmonar por otras causas (séptica, grasa, líquido amniótico, cuerpos extraños y parásitos).

La radiografía de tórax suele ser normal. En < 50% de los casos nos encontramos con signos de cardiomegalia o arterias pulmonares prominentes. En la TC aparecen signos de hipertensión venosa pulmonar, defectos de repleción en las ramas principales de las arterias pulmonares y adenopatías o linfangitis carcinomatosa que pueden sugerirnos esta patología. La gammagrafía pulmonar presenta un patrón típico con múltiples defectos de perfusión pequeños, periféricos y subsegmentarios y ventilación normal.

Existen cuatro tipos básicos de EPT<sup>26</sup> que se exponen en la tabla 3:

**Tabla 3**

<p><b>1. Embolia tumoral proximal :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión de las AP principales o ramas lobares principales</li> <li>• HTP aguda</li> </ul>
<p><b>2. Embolia tumoral microscópica (lo más común)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arterias pequeñas y arteriolas</li> <li>• Disnea progresiva e HTP subaguda</li> </ul>
<p><b>3. Invasión microvascular pulmonar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrucción linfática generalizada</li> <li>• Opacidades intersticiales difusas</li> </ul>
<p><b>4. Combinación de los tres anteriores mecanismos</b></p>

Los hallazgos patológicos más frecuentes son trombosis, células malignas y linfangitis carcinomatosa, con o sin arteritis obliterante.

La *biopsia pulmonar* es la prueba de referencia para el diagnóstico de la ETP. La decisión sobre la agresividad para perseguir el diagnóstico dependerá de la naturaleza del tumor subyacente. En los tumores resistentes a la quimioterapia un diagnóstico presuntivo será probablemente suficiente. En contraste, en los pacientes con sospecha de neoplasia no confirmada o tumores sensibles a la quimioterapia seremos más agresivos para confirmar el diagnóstico.

## **B 2. Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (MTTP)**

Se trata de una forma rara de ETP. En autopsias de pacientes con neoplasias extratorácicas se observó en un 0,9 -3,3% de los casos<sup>27</sup>. En el TCAR se pueden objetivar nódulos centrilobulares conectados a opacidades lineales ramificadas con un patrón *tree-in-bud*<sup>28,29</sup>. El mecanismo patogénico es una hiperplasia fibrocelular intimal de las arterias pulmonares pequeñas y arteriolas (endarteritis carcinomatosa) inducida por microémbolos tumorales.

### **Diagnóstico de presunción:**

Después de haber desarrollado el diagnóstico diferencial de las patologías que con mayor frecuencia pueden cursar con un patrón radiológico de *tree in bud*, consideramos que la primera posibilidad diagnóstica a tomar en consideración es la **Embolia tumoral pulmonar**. En este sentido, cabe valorar que nuestro paciente presenta como antecedente patológico reseñable una enfermedad neoplásica avanzada, unos síntomas clínicos, una evolución y unos resultados en las pruebas complementarias (TCAR y gammagrafía) compatibles con dicha entidad.

## **Hallazgos autópsicos:**

El examen externo no mostró hallazgos relevantes.

### **Examen interno:**

#### *Hallazgos macroscópicos:*

Próstata aumentada de tamaño, de 30g de peso, de apariencia neoplásica bilateral. Ganglios regionales de aspecto neoplásico. Hidronefrosis bilateral secundaria a compresión ureteral por adenopatías regionales y por infiltración prostática. Signos congestivos agudos en el resto de órganos abdominales. Ambas glándulas suprarrenales presentaron nódulos hiperplásicos al corte. Los pulmones estaban congestivos y muy aumentados de peso (en conjunto 2000g), con nódulos pleurales basales bilaterales, algunos de ellos calcificados, de 2-3 mm. Corazón con triple by-pass coronario permeable y signos de hipertrofia biventricular. Invasión neoplásica en columna vertebral.

El examen histológico evidenció invasión extensa en la próstata por una proliferación glandular acinar atípica con patrón cribiforme, con invasión perineural, vascular y linfática y con extensión a la grasa periprostática (**fig 2**). La neoplasia se extendía a los ganglios regionales, paraaórticos y algún supradiafragmático, así como a la columna dorsal y lumbar (**fig 3**).

Se diagnosticó de adenocarcinoma acinar prostático de Gleason alto, localmente avanzado y con metástasis a distancia, tanto ganglionares como óseas.

En los pulmones se apreciaba invasión linfática subpleural, septal y perivascular (**fig 4**) por la neoplasia prostática (linfangitis carcinomatosa), predominando en ambos lóbulos basales. Los vasos pulmonares de pequeño y mediano calibre mostraban, de forma parcheada, invasión tumoral en la luz (embolismos tumorales) (**fig 5**), algunos con fibrina asociada, sin oclusión.

Otros vasos pequeños presentaban marcada proliferación fibrosa y miointimal con oclusión de la luz, la mayoría excéntrica, con o sin células tumorales asociadas (microangiopatía trombótica tumoral) (**fig 6**). También se identifican signos de recanalización, con presencia de células neoplásicas (**fig 7**). En el estudio histológico pulmonar también se identifican extensas lesiones difusas de daño alveolar (DAD) con necrosis de neumocitos, descamación alveolar, membranas hialinas y focos de hemorragia pulmonar. No se aprecian signos inflamatorios asociados. Ausencia microscópica de nódulos neoplásicos parenquimatosos.

En el resto de órganos se objetivan signos de isquemia y congestión aguda prominente tanto en hígado como en riñones.



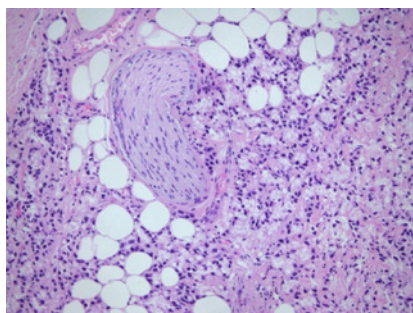


fig 2

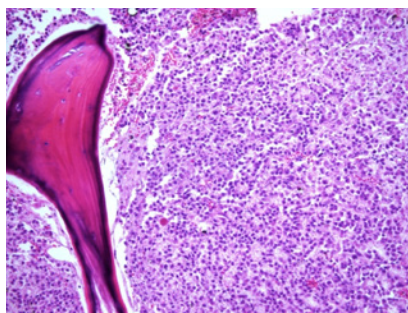


fig 3

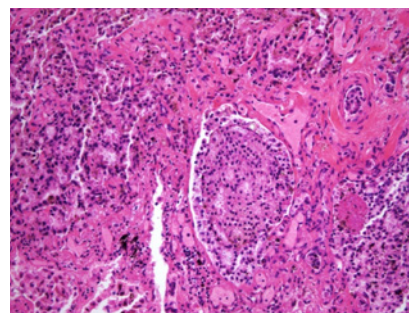


fig 4

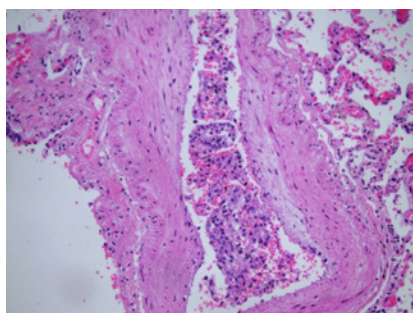


fig 5

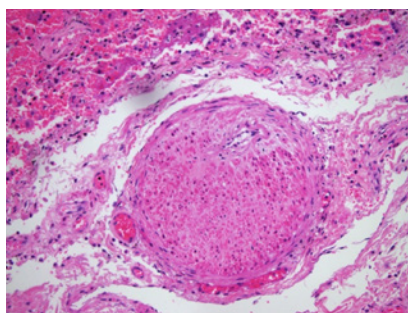


fig 6

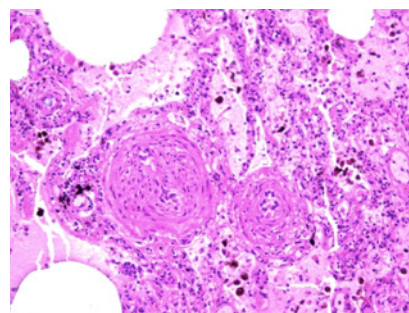


fig 7

## Diagnósticos finales

### 1. Adenocarcinoma de próstata, Gleason 8/10.

#### Estadio IV.

#### A) Metástasis ganglionares:

- Regionales: Pélvicas, ilíacas. Paraórticas.
- Mediastínicas.

#### B) Metástasis pulmonares:

- Linfangitis carcinomatosa.
- Embolismos tumorales
- Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
- Hipertensión pulmonar severa.

#### C) Metástasis óseas múltiples.

### 2. Disfunción multiorgánica:

#### A) Daño alveolar difuso bilateral.

#### B) Congestión aguda con necrosis hepatocelular área 3 de Rappaport.

#### C) Necrosis tubular aguda.

### 3. Hidroureteronefrosis bilateral por comprensión extrínseca

### 4. Cardiopatía isquémica crónica de tres vasos, en estado post by-pass artocoronario.

### 5. Hiperplasia nodular suprarrenal bilateral

## Discusión

Se trata de un paciente con adenocarcinoma de próstata avanzado, con metástasis óseas y linfáticas y con afectación de la microvascularización pulmonar linfática y de vasos pequeños arteriales y venosos, sin extensión parenquimatosa. Algunos vasos muestran signos de microangiopatía trombótica tumoral (MTTP).

En la evolución de muchos pacientes con cáncer diseminado el pulmón se ve afectado por el tumor con frecuencia. Estudios de autopsia encuentran enfermedad metastásica pulmonar en un 30% de los pacientes que fallecen por un proceso tumoral maligno. El lecho vascular pulmonar puede comprometerse de varias formas o patrones, como *linfangitis carcinomatosa*, *embolismo tumoral no oclusivo* y otra forma de afectación de pequeños vasos arteriales poco frecuente, inducida por microémbolos tumorales que provocan fibrosis con oclusión de la luz, y que se define como *microangiopatía trombótica tumoral (MTTP)*<sup>30</sup>.

En la *linfangitis carcinomatosa* las células neoplásicas se adhieren a la pared y se superponen unas con otras formando tractos, con un engrosamiento final de la misma. La linfangitis carcinomatosa se asocia a adenocarcinomas, principalmente de mama aunque también es frecuente en colon, pulmón, estómago, páncreas y próstata.

Cuando se asocia a *embolismos tumorales*, éstos pueden progresar y afectar vasos de pequeño calibre. La presencia de las células neoplásicas en la luz vascular

puede producir una obstrucción mecánica *per se* y/o estimular, por lesión del endotelio, la cascada de la coagulación tanto local como sistémica, con liberación de factores inflamatorios (incluido VGEF) que provocan alteraciones en la pared vascular con depósitos de fibrina y fibrosis de la íntima, seguida de proliferación miointimal que, progresivamente, ocluye la luz de los vasos, fundamentalmente arteriales (**fig 5-6**); esto se acompaña de trombosis secundaria, a veces repetidas.

Los trombos se pueden reorganizar con fenómenos de recanalización. Este cuadro morfológico define la MTTP. La oclusión casi total de los vasos pequeños se sigue del aumento de la resistencia vascular pulmonar, dando lugar a hipertensión pulmonar y, como consecuencia, afectación del corazón derecho. También se produce hipoxia tisular pulmonar local por la disminución del aporte sanguíneo que la obstrucción produce.

La MTTP fue descrita por primera vez en 1937 y se le llamó cor pulmonale subagudo. Se asocia con más frecuencia a adenocarcinomas, principalmente de origen gástrico<sup>31,32</sup>, aunque también de tiroides, páncreas, colon, pulmón, próstata<sup>33</sup> y mama<sup>34</sup>.

Aunque el embolismo tumoral es común, la microangiopatía trombótica tumoral (MTTP) es poco frecuente. No hay relación directa entre MTTP y linfangitis carcinomatosa.

La biopsia pulmonar ayuda al diagnóstico en ocasiones. En nuestro caso se realizó biopsia transbronquial, que fue negativa pero cuyo valor fue subóptimo por no contener el número de espacios alveolares mínimo necesario. Este caso nos demuestra la dificultad de diagnosticar esta entidad que, a pesar de la sospecha clínica, muchas veces se diagnostica como hallazgo autopsico.

## Bibliografía

- Gómez Sancho M, Pascual López A, López Imedio E, Arranz Carrillo de Albornoz P. Avances en cuidados paliativos. Tomo II. Las Palmas de Gran Canaria: Ed. GAFOS; 2003. p. 549-53.
- Prieto Ríos B, Molina Villaverde R, Martínez-Amores Martínez B, Álvarez-Mon Soto M. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la disnea en el paciente oncológico. *Medicine*. 2009; 10:1704-6.
- Martínez Avilés P, Perpiña M, Solís Villa J, Valiente Velasco B. Linfangitis carcinomatosa. Estudio clínico de 10 casos. *An Med Intern* 1994;2: 377-80.
- Del Toro Cervera J, Granda Martín MJ, Pérez Tamayo I, Llorca Garrigos R, González Ramallo V, Muiño Míguez A. Taponamiento pericárdico y linfangitis carcinomatosa como primera manifestación de neoplasia pulmonar. *An Med Intern* 1995; 12: 286-8.
- Cervantes Requena F, Costa Roma J, Vivancos Lleida J, Blajot I, Balcells Gorina A. Carcinomatous lymphangitis of the lung. Report of 21 cases. *Med Clin (Barc)* 1979; 72:231-5.
- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*. 2003; 163(14): 1711.
- Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow. *Natural History pathophysiology and diagnosis*. *Chest*. 2002; 122:1440-56.
- Stein PD, Sarah E, Fowler PH, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006; 354:2317-27.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Endorse Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (Endorse Study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371: 387-94.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Bakmes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 98-107.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 165-71.
- Müller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Dec; 157(6):1163-70.
- Gosset N, Gosset N, Bankier AA, Eisenberg RL. Tree-in-bud pattern. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Dec; 193(6):W472-7. doi: 10.2214/AJR.09.3401.
- Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Gobierno español. Profesionales. Vigilancia de la enfermedad tuberculosa. [http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vigilancia\\_1.htm#definicion](http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vigilancia_1.htm#definicion)
- Im JG, Itoh H, Han MC. CT of pulmonary tuberculosis. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995 Oct; 16(5): 420-34.
- Donald PR, Marais BJ, Barry CE 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet*. 2010 May 29; 375(9729):1852-4. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60580-6. Epub 2010 May 18.
- Seiden HS, Thomas P. Endobronchial tuberculosis and its sequelae. *Can Med Assoc J*. 1981 Jan 15; 124(2):165-9.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Feb 15; 175(4):367-416.
- Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, Jemigan DB, Wheeler JG, Bridges CB, Barenkamp SJ, Sievert DM, Srinivasan A, Doherty MC, McDougal LK, Killgore GE, Lopatin UA, Coffman R, MacDonald JK, McA-

- llister SK, Fosheim GE, Patel JB, McDonald LC. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jun; 12(6):894-9.
20. Murphy TF. *Haemophilus influenzae* in chronic bronchitis. *Semin Respir Infect*. 2000 Mar; 15(1):41-51
21. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30; 360(18):1870-84. doi: 10.1056/NEJMra0808853.
22. Stanzani M, Battista G, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Clissa C, Femia R, Bazzocchi A, Tumietto F, Viale P, Ambretti S, Baccarani M, Vianelli N. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis*. 2012 Mar 1; 54(5):610-6. doi: 10.1093/cid/cir861. Epub 2012 Feb 4.
23. Pereyra F, Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2004 Aug; 17(4):357-61.
24. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: A review of the literature. *Am J Med* 2003; 115: 228-32.
25. Goldhaber SZ, Dricker E, Buring JE, Eberlein K, Godleski JJ, Mayer RJ, Hennekens CH. Clinical suspicion of autopsy-proven thrombotic and tumor pulmonary embolism in cancer patients. *Am Heart J*. 1987 Dec; 114(6):1432-5.
26. Chan CK, Hutcheon MA, Hyland RH, Smith GJ, Patterson BJ, Matthay RA. Pulmonary tumor embolism: a critical review of clinical, imaging, and hemodynamic features. *J Thorac Imaging*. 1987; 2:4-14.
27. Varona Porres D, Andreu Soriano J, Pallisa Núñez E, Persiva Morenza O, Roque Pérez A. Thoracic vascular disease in oncologic patients. *Radiologia*. 2011 Jul-Aug; 53(4):335-48. doi: 10.1016/j.rx.2011.01.008. Epub 2011 Jun 21.
28. Franquet T, Giménez A, Prats R, Rodríguez-Arias JM, Rodríguez C. Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179:897-9
29. Bosmans S, Weynand B, Coche E. Pulmonary metastatic microangiopathy of colon cancer presenting as a «tree in bud» pattern. *Br J Radiol*. 2008; 81:e11-12.
30. Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66:587-592.u
31. Yuichiro Sato, Kousuke Marutsu, Yujiro Asada et al, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy *Pathology International*. 2006; 45(6): 436-440
32. Kuwabara H, Yoshida S, Takasu T. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric cancer. *Ann Thorac Med*. 2012; 7(3): 168-169.
33. Hotta M, Ishida M, Kojima F, Iwai Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by lung adenocarcinoma: Case report with review of the literature. *Oncol Lett*. 2011 2(3): 435-437.
34. Miyano S, Izumi S, Takeda Y, Tokuhara et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25(5): 597-9

## ***NANDA Internacional Diagnósticos enfermeros. Definiciones y clasificación 2012-2014,*** de T. Heather Herdman, editor

**Joan March Noguera**

Conscients de la importància creixent del paper de les unitats d'infermeria en el conjunt de les estructures sanitàries ens fem ressò de l'edició d'una obra fonamental per la millora de la qualitat del treball d'infermeria, sigui en els centres d'atenció primària o en els d'atenció especialitzada o en els hospitals. Aquesta obra ve patrocinada per Nanda International Inc., que no és altra cosa que una organització sense afany de lucre convençuda que la implementació dels diagnòstics d'infermeria no tan sols millora l'eficàcia de la pràctica d'infermeria sinó que contribueix decididament a la millora dels tractaments integrals dels pacients, és a dir, que milloren l'eficiència tant dels tractaments destinats a la promoció de la salut dels ciutadans sans com la dels de l'atenció dels malalts en processos terminals.

La junta directiva de Nanda International està actualment presidida per la doctora en Administració i Informàtica de la Universitat d'Iowa als USA. Jane M. Brokel. L'actual edició de *Nanda Internacional. Diagnósticos Enfermeros (2013)* la publica a Espanya la prestigiada Elsevier España amb llicència de la no menys prestigiosa John Wiley&Sons Limited i ha estat dirigida pel doctor T. Heather Herdman, actualment professor visitant a la brasilera Universidade Federal de Cearà. L'actual edició espanyola te 533 pàgines i ha estat coordinada per la doctora Aurora Quero Ruffán, graduada en infermeria i antropologia social, presidenta a la vegada de l'Asociación Española de Nomenclatura, Taxonomía y Diagnosticos de Enfermeria.

L'obra està organitzada en quatre parts:

1. Introducció a la taxonomia de diagnòstics en infermeria de NANDA International.

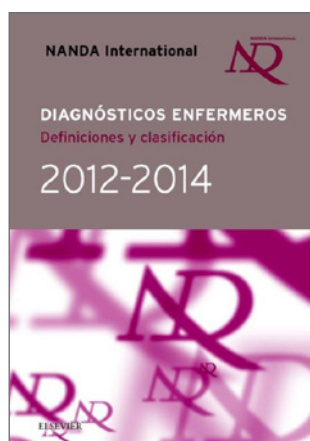
2. Segueixen sis capítols en els que es descriu en les valoracions, els judicis crítics, l'aprenentatge dels diagnòstics infermers en els processos de formació, la investigació i els criteris per les avaluacions d'infermeria així com els registres de salut electrònics.

3. La tercera part consta dels diagnòstics pròpiament dits en els que s'inclouen les definicions, les característiques de les definicions, els factors de risc i els factors relacionats. Aquesta part està organitzada en 13 dominis d'acord amb la nomenclatura de NANDA.

4. La darrera part dona la informació específica sobre NANDA International i se descriu entre altres coses el sistema per a la incorporació de nous diagnòstics en el sistema de funcionament. Se proporciona també informació sobre el funcionament de l'organització i de les avantatges de formar-ne part.

NANDA és una organització de base democràtica. L'anterior president de NANDA International, el Dr. Dickon Weir-Hughes, descriu el procés d'incorporació d'un nou diagnòstic de procediment al prefaci del llibre:

"Cada diagnóstico es el producto de uno de nuestros muchos voluntarios de NANDA International y la mayor parte de los diagnósticos tiene definida una base de evidencia. Todos y cada uno de los diagnósticos nuevos y revisados han sido perfeccionados y debatidos por nuestro Comité de Desarrollo del Diagnóstico antes de, finalmente, ser presentados para votación a los miembros de NANDA International. Un diagnóstico nuevo o revisado solo llega a incluirse en la nueva edición si nuestros miembros votan a favor de la inclusión del mismo".





www.ramib.org

## Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

---

<b>President</b>	Bartolomé Anguera Sansó
<b>Vicepresident</b>	Macià Tomàs Salvà
<b>Secretari General</b>	Pere Riutord Sbert
<b>Vicesecretari</b>	Josep F. Forteza Albertí
<b>Tresorer</b>	A. Arturo López González
<b>Bibliotecari</b>	Ferran Tolosa Cabani

## 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 Munar Qués  
M.I. Sra. Juana Ma 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  
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 Ma 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  
M.I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé  
M.I. Sr. Joan March Noguera  
M.I. Sr. A. Arturo López González

## Protectors de la Reial Acadèmia

---

Banca March  
Col·legi de Metges de les Illes Balears  
ASISA

## 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

# MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

[www.medicinabaleaer.org](http://www.medicinabaleaer.org)