VOLUM 29 NÚM. 1 GENER - ABRIL 2014

MEDICINA · BALEAR

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

30 años conviviendo con el SIDA

Estudio de las alteraciones genéticas del IDH1 y del VEGF en los tumores cerebrales

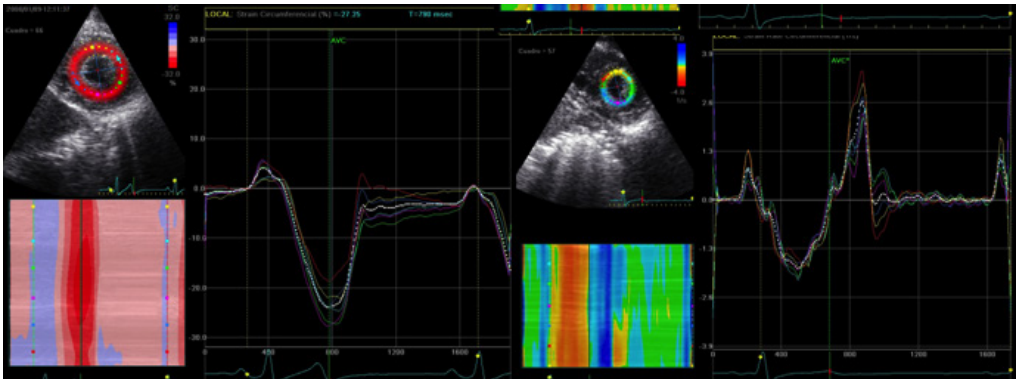
Factores de riesgo de la supervivencia a largo plazo de la cirugía coronaria aislada

Myocardial function in long distance runners:
assessment by echocardiography, tissue Doppler and speckle tracking

Influencia del medio ambiente laboral en los valores de diferentes parámetros
relacionados con el riesgo cardiovascular

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualización 2014

Nuevos planteamientos bioéticos en la Salud Ambiental



MEDICINA · BALEAR
www.medicinabalear.org

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

EDITA
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears
www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: 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 - 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

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

CONSELL CIÉNTIFIC

Mª 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 (*Universitat 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.medicinabalear.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** o llamando al teléfono **901 111 000**

Más de 80 años a tu servicio | TRADICIÓN DE FUTURO

BANCA MARCH

VOLUM 29 NÚM. 1 GENER - ABRIL 2014

MEDICINA · BALEAR

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

www.medicinabalear.org

SUMARI

EDITORIAL

30 años conviviendo con el SIDA — 8
José Luis Bimbela Pedrola, Joan Carles March Cerdá

ORIGINALS

Estudio de las alteraciones genéticas del IDH1 y del VEGF en los tumores cerebrales — 9-17
Gregorio Rodríguez-Boto

Factores de riesgo de la supervivencia a largo plazo de la cirugía coronaria aislada — 19-24
Jorge Ibáñez, María Riera, José Ignacio Sáez de Ibarra, Rocío Amézaga, Rubén Tarrío, Carlos Campillo, Miguel Fiol, Oriol Bonnín

Myocardial function in long distance runners: assessment by echocardiography, tissue Doppler and speckle tracking — 25-30
Jaume Pons, Josep Francesc Forteza, Daniel Rivero, Marta Aceña, Antonio Rodriguez, Alfredo Gómez, Carlos Fernández-Palomeque, Armando Bethencourt

Influencia del medio ambiente laboral en los valores de diferentes parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular — 31-41
María Gil Llinás, Eduardo Tejedo Benedicto, Beatriz Garcés García.

REVISIÓ

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualización 2014 — 43-48
Alejandra López-Giraldo, Robert Rodriguez-Roisín, Alvar Agustí.

ARTICLE ESPECIAL

Nuevos planteamientos bioéticos en la Salud Ambiental — 49-55
M. A. Capó, J. F. Drane.

LLIBRES

***30 Años de VIH-SIDA. Balance y nuevas perspectivas de prevención*, de Javier de la Torre (ed.)** — 56
Joan March Noguera

eISSN 2255-0569

Seguro **Multirriesgo de Hogar**

La llave de la seguridad de su casa

Ahora, con **SERVICIOS EXCLUSIVOS** pensados para su casa y para usted

- ✔ Manitas del Hogar
- ✔ Manitas Tecnológico
- ✔ Ayuda Personal en el Hogar
- ✔ Y disfrute también de nuestro servicio de Asistencia Informática

A.M.A. PALMA 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**

A.M.A.
agrupación mutual aseguradora
LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

(*) Promoción válida para presupuestos de nueva contratación realizados hasta el 31 de marzo de 2014. No acumulable a otras ofertas. Consulte condiciones en su oficina provincial A.M.A.

VOLUME 29 NUMBER 1 JANUARY - APRIL 2014

MEDICINA · BALEAR

SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ROYAL ACADEMY OF MEDICINE OF THE BALEARIC ISLANDS

www.medicinabalear.org

CONTENTS

EDITORIAL

Thirty years living with AIDS — 8
José Luis Bimbela Pedrola, Joan Carles March Cerdá

ORIGINAL ARTICLES

Study of IDH1 and VEGF genetic alterations in brain tumors — 9-17
Gregorio Rodríguez-Boto

Risk factors of long-term survival after isolated coronary bypass graft surgery — 19-24
Jorge Ibáñez, María Riera, José Ignacio Sáez de Ibarra, Rocío Amézaga, Rubén Tarrío, Carlos Campillo, Miguel Fiol, Oriol Bonnín

Myocardial function in long distance runners: assessment by echocardiography, tissue Doppler and speckle tracking — 25-30
Jaume Pons, Josep Francesc Forteza, Daniel Rivero, Marta Aceña, Antonio Rodriguez, Alfredo Gómez, Carlos Fernández-Palomeque, Armando Bethencourt

Influence of the work environment in the values of different parameters related to the cardiovascular risk — 31-41
María Gil Llinás, Eduardo Tejedo Benedicto, Beatriz Garcés García.

REVIEW

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2014 Update — 43-48
Alejandra López-Giraldo, Robert Rodriguez-Roisín, Alvar Agustí.

SPECIAL ARTICLE

New approaches in Environmental Ethics — 49-55
M. A. Capó, J. F. Drane.

BOOKS

***30 Años de VIH-SIDA. Balance y nuevas perspectivas de prevención*, de Javier de la Torre (ed.)** — 56
Joan March Noguera

eISSN 2255-0569

eISSN 2255-0569

EDITORIAL

30 años conviviendo con el SIDA

Thirty years living with AIDS

José Luis Bimbela Pedrola, Joan Carles March Cerdá

Escuela Andaluza de Salud Pública

"En el jarrón
son antiguas las lilas
recién cortadas"

Benjamín Prado

En estos 30 años de intensa convivencia con el sida hemos pasado de la muerte a la vida, de la desesperación a la esperanza, del duelo a la cronicidad, de la mortalidad a la morbilidad, de luchar por la vida a vivir con el sida. Todos y todas los/as que hemos trabajado… a, ante, bajo, con, contra… el sida en estas tres últimas décadas (en la prevención, el tratamiento, o la paliación) hemos sentido la pasión y la energía que producía el hecho de estar presenciando (y promoviendo, muchas veces) cambios que iban a significar un antes y un después en la salud pública y, quizás, en la vida.

30 años después, aquella enfermedad que en sus inicios causó conmoción (y que aún sigue marcando la vida en algunos puntos del planeta como el África Subsahariana) se ha convertido, gracias a los fármacos antirretrovirales, en una enfermedad crónica más en países como España. Aún así, sigue habiendo retos por conseguir; entre ellos, un mayor énfasis en la prevención y un mayor uso del preservativo en las prácticas de riesgo. Y es que este camino ha tenido sus momentos y sus fases. Se ha pasado *"del miedo a lo desconocido"* a *"un boom de la solidaridad"*; se han vivido *"momentos de euforia"* por el éxito de los antirretrovirales; y ahora parece que estemos instalados en una cierta *"apatía de que aquí no pasa nada"* que conlleva una falta de compromiso activo.

Los inicios de los años ochenta del siglo pasado, cuando se diagnosticaron los primeros caso de sida en España, eran épocas de desconocimiento y de estigma, de *"hemofílicos, heroinómanos, homosexuales y haitianos"*, de mucho miedo (*"que te diagnosticaran, era prepararse para morir"*), de ganas de esconder la cabeza *"como un avestruz"* y huir, de incertidumbre en una sociedad asustada, de *"tomar pastillas y pastillas sin saber muy bien para que te servían"*, de puntos rojos en las historias clínicas. Muchas fueron las disciplinas y ámbitos del conocimiento conmocionados por el sida: Epidemiología, Salud Pública, Virología, Ciencias de la Salud, Ciencias del Comportamiento, Gestión Sanitaria, Drogodependencias, Sexología.

¿Qué hemos aprendido en Salud Pública? En el campo de la Salud Pública hemos aprendido a gestionar nuestras emociones y las de los demás (pacientes, otros profesionales, entorno social y personal); a realizar diagnósticos conductuales de calidad antes de intervenir (sea a nivel individual, grupal o comunitario); a comunicarnos con respecto y humildad, con confianza y honestidad (abonando el terreno de la relación interpersonal para luego sembrar con nuestros hechos); a facilitar y promover en lugar de imponer y ordenar. Y hemos entendido (por fin) que empoderar "al otro" nos libera a todos, y que dándole protagonismo a los demás conseguimos su compromiso y adhesión (a un fármaco, a un cambio de conducta, a un programa).

Y aún hay algo más que reforzamos gracias al sida. Nuestros valores. Nuestra ética. Nuestra entrega y vocación. Nuestro don para servir y curar, para acompañar y cuidar. En estos tiempos de mercantilización omnipresente y recortes galopantes, quizás ha llegado ya el momento de reaccionar de forma activa e inteligente, y de decidir (recordar) honestamente a qué nos dedicamos y a quién nos dedicamos.

¿Qué hacer cuando parece que se ha bajado la guardia al convertirse el sida en una enfermedad crónica? El futuro tiene que seguir llamándose "invertir más en prevención", luchar contra el "miedo" que aún existe en la población, seguir trabajando contra la estigmatización de las personas, avanzar para conseguir que la mitad de los diagnósticos que ahora son tardíos no lo sean, dar respuesta al aumento de las infecciones entre homosexuales (el 47% de los nuevos diagnósticos en hombres son en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres), y reforzar los recursos sanitarios y sociales para tratar a los enfermos que han superado ya las dos décadas con el VIH/SIDA. Además, vamos a intentar aplicar todo lo aprendido a otros ámbitos de la salud pública, y a otros ámbitos de la sociedad y de la vida.

Dedicado a todos los pacientes y familiares que en estos 30 años han luchado, sufrido, aprendido, llorado, reído y amado… conviviendo con el sida.

eISSN 2255-0569

ORIGINAL

Estudio de las alteraciones genéticas del IDH1 y del VEGF en los tumores cerebrales

Study of IDH1 and VEGF genetic alterations in brain tumors

Gregorio Rodríguez-Boto

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia
Gregorio Rodríguez-Boto
Servicio de Neurocirugía.
Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Cirugía
Avda. Dr. García Tapia 159. Portal D. 4ºB. · 28030 · Madrid
Tel: 649 840 902 · Fax: 917515778
e-mail: grboto@yahoo.es

Recibido: : 24 – X – 2013
Aceptado: 3 – XII – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.09

Resumen

Introducción: Múltiples marcadores moleculares se han relacionado recientemente con los tumores cerebrales. Este trabajo estudia la presencia de la mutación del gen de la enzima isocitrato dehidrogenasa 1 (IDH1) y del polimorfismo +936 C/T del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en los tumores cerebrales. Además, valora el impacto que estas alteraciones genéticas tienen en la supervivencia.

Material y método: La muestra estuvo constituida por 93 pacientes intervenidos en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre marzo de 2004 y noviembre de 2012. Como controles para el VEGF se tomaron 325 pacientes ambulatorios de Nefrología.

Resultados: La mutación del IDH1 se encontró en 12 pacientes (13,04%), 5 (45,45%) en gliomas benignos y 7 (14,38%) en gliomas malignos. La curva de supervivencia para IDH1 mostró una tendencia hacia un mejor pronóstico de los tumores que exhiben la mutación, con una p de 0,0731 y una Hazard Ratio de 0,35. El polimorfismo del VEGF se encontró en 20 pacientes (21,51%), siendo más frecuente en oligodendrogliomas, meningiomas y ependimomas, sin relación con la supervivencia. Respecto a los controles para VEGF, este polimorfismo se registró en un 23,38%. El estudio de casos y controles no demostró asociación con la supervivencia ni con el riesgo de desarrollar un tumor cerebral.

Conclusiones: La mutación en IDH1 es más frecuente en gliomas benignos, con una tendencia a mayor supervivencia de los pacientes que la portan. El polimorfismo +936 C/T del VEGF es más frecuente en tumores benignos aunque sin relación estadística con la supervivencia.

Palabras clave: Tumores cerebrales · Glioblastoma · Glioma · Isocitrato dehidrogenasa · VEGF

Abstract

Introduction: Multiple molecular markers have recently been related to brain tumors. This study evaluates the presence of gene mutation in isocitrate dehydrogenase enzyme (IDH1) and the vascular endothelial growth factor (VEGF) +936 C/T polymorphism in brain tumors. The impact of these genetic alterations on overall survival was evaluated.

Material and Method: A sample of 93 patients operated at Hospital Clínico San Carlos, Madrid, between March 2004 and November 2012, were included. A total of 325 Nephrology outpatients were taken as controls for the VEGF study.

Results: IDH1 mutation was found in 12 patients (13.04%), 5 (45.45%) in benign gliomas and 7 (14.38%) in malignant gliomas. The survival curve for IDH1 showed a tendency towards a better prognosis of the tumors exhibited by the mutation, with a p 0.0731 and a Hazard Ratio 0.35. The VEFG +936 C/T polymorphism was found in 20 patients (21.51%), the most common being in oligodendrogliomas, meningiomas and ependymomas, and unrelated to survival. Regarding the controls for VEGF, this polymorphism was recorded in 23.38% of the patients. The case-control study did not show any association with survival or the risk of developing a brain tumor.

Conclusions: IDH1 mutation is more frequent in benign gliomas, with a greater survival trend in patients who carry it. The VEGF +936 C/T polymorphism is more common in benign tumors, although there is no statistic relation to survival.

Keywords: Brain tumors · Glioblastoma · Glioma · Isocitrate dehydrogenase · VEGF

Introducción

Los gliomas cerebrales representan el 50% de los tumores del Sistema Nervioso Central. La World Health Organization clasifica los gliomas en tres tipos: astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. A los astrocitomas se les asigna cuatro grados (del I al IV, siendo el I benigno y el resto ordenados de menor a mayor malignidad) en base a celularidad, actividad mitótica, atipia nuclear, vascularización y necrosis; los oligodendrogliomas y ependimomas se clasifican en dos grados: bajo grado o II y anaplásicos o III[1].

Dos características propias de los gliomas son la progresión a variantes de mayor malignidad con el paso del tiempo y la invasión progresiva de estructuras centromediales encefálicas. Los glioblastomas multiformes (GBMs) o astrocitomas grado IV son los más agresivos y frecuentes de todos los gliomas, representando el 50%. Se clasifican en primarios, cuando no existe tumor de bajo grado previo, y secundarios, cuando evolucionan desde un astrocitoma de grado histológico menor. La supervivencia media de los GBMs es de 15 a 18 meses, aunque existe un 2-5% de supervivientes de larga duración, que viven más de 3 años[2].

Hoy en día se sabe que la neovasculogénesis y las alteraciones metabólicas de las células cancerosas conducen al crecimiento y autorrenovación de los gliomas y por tanto, a la progresión tumoral por falta de control de las mismas. Esto ha potenciado el estudio genético en los últimos años y la aparición de nuevos marcadores moleculares que puedan aportar información diagnóstica y pronóstica. Entre ellos se encuentra la mutación en el codón 132 (R132H) del gen de la enzima isocitrato dehidrogenasa 1 (IDH1) y el polimorfismo +936 C/T del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

Hasta el momento, los estudios demuestran la presencia de la mutación del IDH1 en un 70-80% de GBMs secundarios y un 10% de los GBMs primarios, asociándose en ambos casos a pacientes jóvenes y a una mayor supervivencia global[2-5]. Este aumento en la supervivencia también se ha demostrado para astrocitomas de grado III, con tasas de mutación del 64% y astrocitomas grado II, con tasas del 71-78%[6-8]. Los astrocitomas pilocíticos o grado I exhiben la mutación en un 0-2% de los casos, sin resultados concluyentes respecto a supervivencia[7,9,10]. Los oligodendrogliomas con mutaciones del IDH1 manifiestan una mayor supervivencia post-recurrencia, aunque menor supervivencia sin recurrencia[7,8]. En el caso de los ependimomas, ningún estudio ha encontrado mutaciones para IDH1.

En relación a VEGF, se han hecho pocos estudios en tumores cerebrales, aunque a día de hoy se cree que el polimorfismo +936 C/T se encuentra asociado a gliomas de bajo grado y supone un factor de riesgo de progresión[11]. Sin embargo, algunos estudios desechan la existencia de un impacto pronóstico para los GBMs[12].

El objetivo de este estudio es valorar si existe asociación entre la mutación IDH1 y el polimorfismo VEGF +936 C/T con los tipos histológicos y la supervivencia de los gliomas. En el caso de VEGF +936 C/T además se evaluará el riesgo de desarrollar un tumor cerebral mediante un estudio de casos y controles.

Material y Método

Sujetos de estudio

Se partió de una muestra de 93 pacientes con tumores cerebrales intervenidos quirúrgicamente en el servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre marzo de 2004 y noviembre de 2012. Si bien se operaron más pacientes en dicho período de estudio, sólo se incluyeron aquéllos en los que fue posible realizar el estudio genético del tejido tumoral y de la sangre periférica. Aunque algunos pacientes recidivaron y se reintervinieron de sus tumores cerebrales, sólo se analizó la muestra tumoral procedente de la cirugía inicial.

La muestra control para el riesgo de tumor cerebral asociado a VEGF estuvo compuesta por 325 sujetos provenientes de las consultas externas de Nefrología, entre noviembre de 2009 y agosto de 2011 y en los que, por tanto, se había descartado la existencia de un tumor cerebral. A estos pacientes se les extrajo muestra de sangre periférica con el fin de tipificar la alteración genética. En todos los pacientes y controles se solicitó el consentimiento informado, según modelo aprobado por el Comité de Ética del Hospital y de acuerdo a las especificaciones que se establecen en la Declaración de Helsinki de 1975. Asimismo, el acceso a las historias clínicas y datos de los pacientes se realizó siguiendo los protocolos establecidos por el Hospital Clínico San Carlos para dicho propósito.

Variables

Las variables de estudio fueron: edad, sexo, fechas de nacimiento, de diagnóstico y de ingreso, datos de tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM), fecha de la cirugía, complicaciones de la cirugía, grado de resección, histología del tumor, tratamiento radio-quimioterápico, seguimiento clínico-radiológico hasta el fallecimiento o pérdida de contacto, frecuencia de mutaciones en el codón 132 (R132H) del gen IDH1 (en tejido tumoral) y de los alelos C y T en el gen VEGF (en sangre periférica). Se recogió además el estado general del paciente pre y post-tratamiento, en base a la escala *Karnofsky Performance Status* (KPS).

Con fines de análisis de resultados, se asumió que los astrocitomas grado I, oligodendrogliomas no anaplásicos y ependimomas no anaplásicos eran benignos, mientras que astrocitomas grados II a IV, oligodendrogliomas anaplásicos y ependimomas anaplásicos eran tumores malignos.

El tiempo de supervivencia fue calculado desde la fecha de cirugía hasta la fecha de fallecimiento, obtenida mediante consulta administrativa o consulta directa con los familiares del paciente. En caso de que el paciente no hubiera fallecido, se tomó como referencia la fecha de la última revisión en consultas externas.

Análisis de mutaciones

Tanto el DNA de tejido tumoral como el de sangre periférica fueron extraídos empleando el kit DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN® Hilden, Germany).

La presencia de mutación del gen IDH1 en tejido tumoral se analizó mediante PCR-RFLP usando la enzima de restricción Hsp92II (Promega® Madison, Wisconsin). La digestión se hizo en un volumen total de 20 µl durante 4 horas; los productos digeridos se sometieron a electroforesis en gel de poliacrilamida al 8%. La amplificación del exón 4 del gen IDH1 se basó en la secuencia de primers IDH1-forward 5'-GGA TGC TGC AGA AGC TAT AA-3' e IDH1-reverse 5'-CAT GCA AAA TCA CAT TAT TGC C-3'[13].

La detección del polimorfismo VEGF +936 C/T en sangre periférica se realizó mediante PCR a tiempo real con sondas TaqMan® MGB probe (Carlsbad, CA). La secuencia de los primers usados fueron VEGF-forward 5'-ACT CCG GCG GAA GCA TTC-3' y VEGF-reverse 5'-AGC AAG AAA AAT AAA ATG GCG AAT CCA-3'. También se emplearon dos probes: WT C Probe 5'-FAM-CAA GAG GGA CCG TGC TG-MGB-NFQ-3' y Var T Probe 5'-TET-AAG AGG GAC CAT GCT G-MGB-NFQ-3'[14].

Con fines de análisis de resultados, tanto para IDH1 como para VEGF, se enfrentó el genotipo wild-type (wt) o no mutado al genotipo mutado. Este último comprendía tanto la variante heterocigota como la homocigota recesiva.

Método estadístico

La recogida de datos y el análisis estadístico se realizaron mediante el programa MSAccess 2007 (Microsoft Windows® Redmond, WA).

Las variables cuantitativas se resumieron con su media y rango o con su mediana y rango intercuartílico en caso de presentar asimetría o dispersión elevada. Las variables cualitativas se describieron a través de su frecuencia absoluta y su frecuencia relativa. La asociación entre variables cualitativas se estudió a través del test de X^2 o con la prueba exacta de Fisher en el caso de que las frecuencias esperadas fueran inferiores a 5. Se consideró que existía significación estadística con valores de p menores de 0,05.

Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para describir la supervivencia a lo largo del tiempo comparando los grupos en función de la presencia de la mutación con el estadístico de Breslow. También se calculó la Hazard Ratio (HR).

Resultados

Descriptivo de la muestra

La edad media de los pacientes fue de 54,8 años, abarcando desde los 2 a los 85 años. La mayor parte eran mujeres, un 62,4% (58 casos) y tan solo un 37,6% (35 casos) eran varones. Los tumores que se registraron fueron: 3 astrocitomas grado I (3,23%), 5 astrocitomas grado II (5,38%), 7 astrocitomas grado III (7,53%), 35 astrocitomas grado IV o GBMs (37,63%), 5 oligodendrogliomas (5,38%), 1 oligodendroglioma anaplásico (1,08%), 3 ependimomas (3,23%), 1 meduloblastoma (1,08%), 18 meningiomas (19,35%), 6 metástasis (6,45%), 2 adenomas hipofisarios (2,15%) y 7 pacientes con "otros tumores" (7,53%). Dentro del grupo de los 35 GBMs, 33 eran GBMs primarios y 2 GBMs secundarios.

Si agrupamos los tipos tumorales en base a los criterios de malignidad expuestos previamente en la sección de Material y Métodos, había 48 gliomas malignos, 8 tumores malignos no gliales (sarcoma meníngeo, metástasis y hemangiopericitoma), 11 gliomas benignos y 26 tumores benignos no gliales.

La mediana del tiempo de diagnóstico desde el comienzo de los síntomas fue de 15 días, variando desde el hallazgo casual hasta los 60 días. La mayoría de los pacientes mantenían un KPS mayor de 70 en el momento del diagnóstico (75 casos; 80,6%).

Con respecto a las características de los tumores observados, 80 eran supratentoriales (86,02%), 11 infratentoriales (11,83%) y 2 supra e infratentoriales (2,15%); 42 eran derechos (45,16%), 39 izquierdos (41,94%), 10 mediales (10,75%) y 2 bilaterales (2,15%). Respecto a su distribución espacial principal, había: 39 frontales (41,94%), 24 temporales (25,81%), 17 parietales (18,28%), 8 cerebelosos (8,6%), 2 en el ángulo pontocerebeloso (2,15%), 2 en el quiasma óptico (2,15%) y 1 de localización intraventricular exclusiva (1,07%).

El tipo de resección más frecuente, a criterio del propio cirujano, fue la resección completa, en un 60,2% de los casos (56 pacientes), seguido de la resección subtotal

(31,2%; 29 sujetos) y de la biopsia (3,2%; 3 pacientes). En 5 pacientes no se pudo determinar el tipo de cirugía. Hubo complicaciones en 20 pacientes (21,5%), de los cuales 18 presentaron deterioro neurológico debido a hematoma y/o edema cerebral, mientras que los otros 2 pacientes desarrollaron un hematoma postquirúrgico sin deterioro neurológico. Ninguno de estos pacientes fue reintervenido como consecuencia de estas complicaciones y sólo dos de ellos fallecieron en los primeros diez días tras la cirugía.

Tan sólo a 55 pacientes (59,14%) se les hizo una RM craneal dentro de los dos primeros días post-operatorios con el fin de valorar el grado de resección practicado, comprobándose que la resección fue completa en 23 pacientes (41,82%), subtotal en 31 casos (56,36%) y que sólo se tomó biopsia en 1 paciente (1,82%).

A 42 pacientes se les dio radioterapia (RT), de los cuales, 26 siguieron un protocolo de RT estereotáxica (61,9%) y 16 se sometieron a RT holocraneal (38,1%). De los 42 pacientes que recibieron RT, sólo 32 siguieron tratamiento con quimioterapia (QT), mientras que 2 pacientes fueron tratados directamente con QT sin RT previa. De este modo, un total de 34 pacientes recibieron QT, la mayoría (28 sujetos; 82,35%) con temozolomida. Un 75,3% de los casos (70 pacientes) mantuvieron un KPS post-tratamiento inmediato (post-quirúrgico o post-RT/QT) mayor de 70.

Con respecto a la recidiva tumoral, sólo 15 pacientes (16,13%) la presentaron, de los cuales, 9 progresaron en su enfermedad después de la reaparición del tumor (60%). Aquellos que, sin tener recidiva, progresaron en tamaño desde una cirugía con resección subtotal, sumaron un total de 26 (27,96%). En conjunto, 14 pacientes fueron reintervenidos, 7 por recidiva sin modificarse la anatomía patológica de los mismos y los otros 7 con progresión desde una resección subtotal, mostrando un mayor grado histológico de malignidad en dos astrocitomas, un astrocitoma de grado III que se convirtió en GBM y un astrocitoma grado II que pasó a ser de grado III.

Fallecieron 39 pacientes. De ellos, 36 casos (92,31%) fueron por causa neurológica, distribuyéndose su anatomía patológica como sigue: 24 GBMs, 6 astrocitomas grado III, 1 astrocitoma grado II, 1 meningioma, 2 metástasis, 1 adenoma hipofisario y 1 del grupo de "otros tumores". Los 3 pacientes restantes (7,69%) fallecieron por causas sistémicas: 2 GBMs y 1 metástasis.

El tiempo libre de enfermedad o *Progression-free survival* (PFS) se calculó desde el momento de la cirugía hasta la fecha de recidiva, de progresión, de muerte o de última revisión en consultas externas, en su defecto. Se obtuvo una mediana de 297 días, con un rango intercuartílico de 98 a 964 días.

Algunas de estas características descriptivas se resumen en la **Tabla I**.

Las características de los 325 controles fueron las siguientes: una media de edad de 55,5 años, con un rango que iba desde los 21 a los 82 años y una distribución por sexo de 213 hombres (65,54%) y 112 mujeres (34,46%).

Análisis de supervivencia para IDH1 mutado

La mutación del IDH1 se encontró en 12 pacientes (13,04%), no pudiéndose determinar en un caso de meningioma por muestra insuficiente de tejido. En todos los casos la mutación fue heterocigota. La distribución de mutación por tipo tumoral fue: 1 astrocitoma grado II, 3 astrocitomas grado III, 2 GBMs, 5 oligodendrogliomas y 1 oligodendroglioma anaplásico. No se encontró mutación en astrocitomas de grado I, ependimomas ni en tumores no gliales. Estos datos se muestran en la **Tabla II**.

Tabla I: Principales características clínicas de los pacientes. N=93.

Edad (años)*	54,8 (2-85)
Sexo	**n (%)**
Mujer	58 (62,4)
Varón	35 (37,6)
Tiempo evolución diagnóstico (días)**	15 (0-60)
KPS preoperatorio	**n (%)**
≤70	18 (19,4)
>70	75 (80,6)
Tipo de resección tumoral	**n (%)**
Completa	56 (60,2)
Subtotal	29 (31,2)
Biopsia	3 (3,2)
Desconocido	5 (5,4)
Complicaciones quirúrgicas	**n (%)**
Sí	20 (21,5)
No	73 (78,5)
KPS post-tratamiento [1]	**n (%)**
≤70	23 (24,7)
>70	70 (75,3)
PFS [2] (días)**	297 (98-964)

* media (rango)
** mediana (rango intercuartílico)
[1] Postquirúrgico o post-RT/QT.
[2] Progression-free survival.

Cuando agrupamos los tumores en base a su malignidad, encontramos que entre los gliomas malignos, 7 presentaron mutaciones del IDH1 (14,38%), mientras que 41 no presentaban mutación (85,42%). De entre los gliomas benignos, 5 presentaban mutación (45,45%) y 6 tenían IDH1-wt (54,55%). La asociación mostró una p de 0,036 **Tabla III**.

Si analizamos la supervivencia, entre los pacientes con IDH1 mutado, 9 sobrevivieron (75%) y sólo 3 fallecieron

Tabla II: Distribución de las mutaciones según el tipo histológico.

			IDH1 mutado*		Polimorfismo +936 C/T VEGF*	
Anatomía Patológica	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Astrocitoma grado I	3	3,23	0	0,00	0	0,00
Astrocitoma grado II	5	5,38	1	20,00	1	20,00
Astrocitoma grado III	7	7,53	3	42,86	1	14,29
GBMs	35	37,63	2	5,71	5	14,29
Oligodendroglioma	5	5,38	5	100,00	3	60,00
Oligodendroglioma anaplásico	1	1,08	1	100,00	1	100,00
Ependimoma	3	3,23	0	0,00	1	33,33
Meduloblastoma	1	1,08	0	0,00	0	0,00
Meningioma	18	19,35	0	0,00	6	33,33
Metástasis	6	6,45	0	0,00	1	16,67
Adenoma hipofisario	2	2,15	0	0,00	1	50,00
Otros	7	7,53	0	0,00	0	0,00
Total	**93**	**100,00**	**12**	**13,04**	**20**	**21,51**

* Contienen la variante heterocigota para IDH1 y las variantes CT (heterocigota) y TT (homocigota recesiva) para VEGF.

(25%), mientras que en el grupo de IDH1-wt, 45 vivían al cierre de la base de datos (56,25%) y 35 habían fallecido (43,75%); con una *p* de 0,219. De entre los gliomas malignos, fallecieron 3 pacientes (42,86%) para IDH1 mutado y 30 (73,17%) para IDH1-wt, con una *p* de 0,183. Todos los pacientes con gliomas benignos seguían vivos hasta el momento de cierre de la base de datos (**Tabla IV**). La curva de supervivencia para IDH1 se muestra en la **Fig.1A** con una p de 0,0731, no resultando estadísticamente significativa aunque con cierta tendencia hacia una mayor supervivencia en el grupo de IDH1 mutado. La HR de esta curva mostró un valor de 0,35, con un intervalo de confianza de 0,11-1,15 y una *p* de 0,083.

Análisis de supervivencia para polimorfismo +936 C/T VEGF

El polimorfismo +936 C/T del VEGF se encontró en sangre periférica en 20 pacientes (21,51%): 17 casos (18,28%) presentaban la variante heterocigota o CT y 3 pacientes (3,23%) la variante homocigota recesiva o TT. Por tanto, el 78,49% (73 pacientes) tenían un VEGF-wt (no polimórfico o CC). Por tipo tumoral, la distribución de los 20 pacientes que presentaban el polimorfismo fue la siguiente: 1 astrocitoma grado II, 1 astrocitoma grado III, 5 GBMs, 3 oligodendrogliomas, 1 oligodendroglioma anaplásico, 1 ependimoma, 6 meningiomas, 1 metástasis y 1 adenoma hipofisario. Estos datos se reflejan en la **Tabla II**.

Si agrupamos los tumores según su malignidad, los gliomas malignos presentaron el polimorfismo en un 16,67% (8 pacientes) y los tumores malignos no gliales, en un 12,5% (1 paciente); los gliomas benignos mostraron el polimorfismo en un 36,36% (4 pacientes) y los tumores benignos no gliales, en un 26,92% (7 pacientes). La asociación mostró una *p* de 0,401 (**Tabla III**).

Fig. 1: Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier).

A. Curva de supervivencia para IDH1, mostrando en color azul la supervivencia en meses para la variante mutada y en rojo para la variante wild-type.

B. Curva de supervivencia para VEGF: en color azul la supervivencia en meses para las variantes heterocigota (CT) y homocigota (TT) del polimorfismo +936 y en rojo, la supervivencia para la variante wild-type o CC.

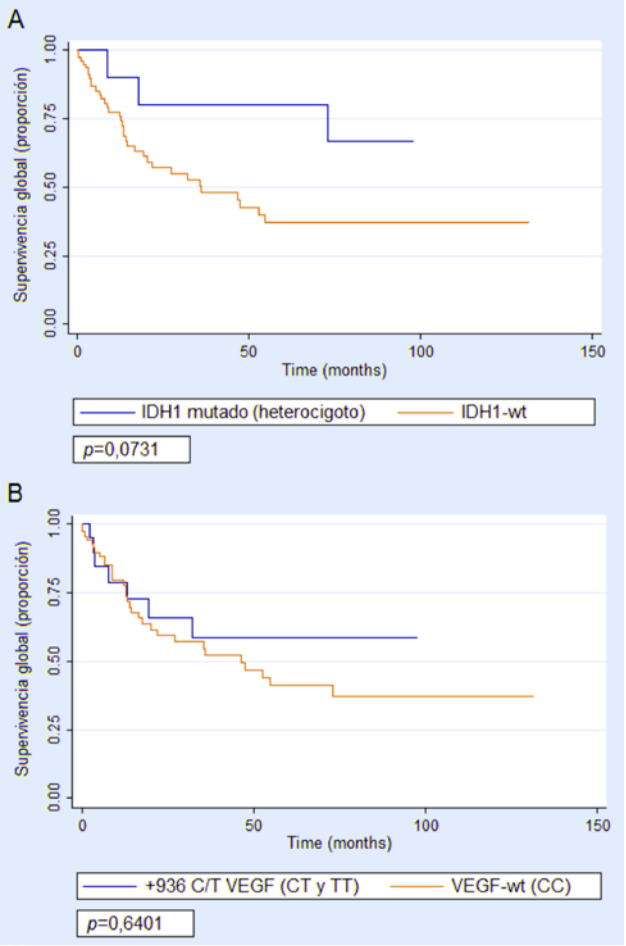


Tabla III: Distribución de mutaciones en función de la malignidad.

	N	IDH1 mutada*	Polimorfismo +936 C/T VEGF*
Gliomas malignos	48	7 (14,58)	8 (16,67)
Tumores malignos no gliales	8	0	1 (12,50)
Gliomas benignos	11	5 (45,45)	4 (36,36)
Tumores benignos no gliales	26	0	7 (26,92)
Total	**93**	**12 (20,34)**	**20 (21,51)**

* n (%)

Tabla IV: Análisis de supervivencia en base a la malignidad.

	N	Exitus IDH1 mutado*	Exitus IDH1-wt**	Exitus Polimorfismo +936 C/T VEGF*	Exitus VEGF-wt**
Gliomas malignos	48	3/7	30/41	5/8	28/40
Tumores malignos no gliales	8	-	4/8	1/1	3/7
Gliomas benignos	11	0/5	0/6	0/4	0/7
Tumores benignos no gliales	26	-	1/26	1/7	0/19
Total	**93**	**3/12**	**35/81**	**7/20**	**31/73**

* Fallecidos/total de mutados
** Fallecidos/total de no mutados

En base a la supervivencia, seguían vivos al cierre de la base de datos 13 pacientes (65%) de entre los que presentaban el polimorfismo y 42 (57,53%) de los que no lo mostraron, con una *p* de 0,547. De los gliomas malignos, fallecieron 5 pacientes (62,5%) de los que presentaban el polimorfismo y 28 (70%) de los que no lo tenían, con una *p* de 0,692. De aquellos pacientes con tumores no gliales con características de malignidad, falleció 1 (100%) de los que presentaba el polimorfismo y 3 (42,86%) de los que no lo presentaban. Los pacientes con tumores benignos, gliales y no gliales, seguían con vida en el momento del cierre de la base de datos, a excepción de uno de los 7 pacientes del grupo de tumores benignos no gliales con polimorfismo presente (14,29%) (**Tabla IV**). La curva de supervivencia para VEGF se muestra en la **Fig.1B** con una *p* de 0,6401. Esta curva presentó una HR de 0,69, con un intervalo de confianza de 0,30-1,57 y una p de 0,377.

Estudio de casos y controles para VEGF

El polimorfismo +936 C/T VEGF en los 325 controles estuvo presente en 63 pacientes (19,38%) en heterocigosis y en 13 pacientes (4%) en homocigosis recesiva (4%) sumando un total de 76 pacientes con polimorfismo (23,38%) frente a 20 pacientes entre los casos (21,51%), lo que hace que la asociación muestre una *p* de 0,704.

También se enfrentaron los resultados entre tumores malignos y tumores benignos/controles, demostrándose una presencia de polimorfismo en 9 (16,07%) de los 56 pacientes con tumores malignos y en 87 (24,03%) de los 362 pacientes con tumores benignos/controles, teniendo la asociación una *p* de 0,187.

En el total de casos y controles, la frecuencia absoluta del polimorfismo fue del 22,97% (96 pacientes), mientras que el 77,03% restante (322 pacientes) no presentaba ninguna forma de polimorfismo del VEGF. Al cierre de la base de datos, seguían vivos 89 de los pacientes con polimorfismo (92,71%) y 291 de los que no lo presentaban (90,37%), con una *p* de 0,485.

Discusión

IDH1 y tumores cerebrales

El gen de la IDH1 dependiente de NADP+ se encuentra en el cromosoma 2p33.3 y tiene su actividad en el citoplasma y los peroxisomas de las células. Las mutaciones que acontecen en este gen son normalmente heterocigotas y en la mayor parte de los casos consisten en el reemplazo de arginina por histidina en el residuo p.R132H de la proteína; lo más frecuente es encontrar una mutación c.395G>A (93%)[4]. La enzima IDH1-wt cataliza la decarboxilación oxidativa de isocitrato en alfa-cetoglutarato, reduciendo NADP+ a NADPH. El NADPH es esencial para la regeneración de glutatión reducido, importante en la protección de las células frente al daño oxidativo[1]. La enzima IDH1 mutada cataliza la reducción del alfa-cetoglutarato a R2-hidroxiglutarato (R2-HG), dependiente de NADP, lo cual provoca una disminución de los niveles de prolil oxidasas y promueve la acumulación del factor inducible de hipoxia. Existe pues, una acumulación de R2-HG que será clave en los procesos patogénicos asociados a la mutación[4,15-17].

Sanson et al.[16] fueron unos de los primeros en analizar la presencia de mutación del IDH1 según el tipo histológico,

encontrándolo por orden de frecuencia de mayor a menor en astrocitomas grado II, grado III y GBMs primarios, con unos resultados similares a los que dos años más tarde registraron Shibahara et al.[6] en su investigación. Ambos consideraron que la presencia de mutaciones en el IDH1 suponía un factor independiente de pronóstico favorable, hipótesis que fue rechazada por Ichimura et al.[18] y por Juratli et al.[19], que comenzaron a considerar factores como la cirugía o el tratamiento con RT/QT a la hora de evaluar la supervivencia de estos pacientes.

Todos los autores[4,10,19-22] coinciden en que, dentro del subtipo histológico de GBMs, las mutaciones en IDH1 son más frecuentes en GBMs secundarios y en pacientes más jóvenes. Nuestro estudio es consistente con estas afirmaciones, si bien sólo analizamos 2 GBMs secundarios mostrando uno de ellos la mutación, frente a 33 GBMs primarios, de los que sólo uno mostró la mutación. Aunque no está reflejado en el apartado de Resultados, la edad media de los pacientes portadores de gliomas con IDH1 mutado fue de 54,1 años vs 58,4 años de los pacientes afectos de gliomas con IDH1-wt.

En base a la supervivencia, cabe destacar los estudios de Mellai et al.[4] y Takano et al.[7], que coincidían en que la supervivencia de gliomas grado II, III y GBMs es mayor en aquellos pacientes con IDH1 mutada. No obstante, Mellai et al.[4] relacionaron esta mayor supervivencia de los gliomas grados II y III con la menor edad de los pacientes al diagnóstico. Además, estos últimos autores analizaron otros tipos tumorales, no encontrando mutaciones en ninguno de ellos. En nuestro trabajo obtuvimos resultados concordantes a estos estudios: sólo existieron mutaciones de IDH1 en gliomas, afectando al 100% de oligodendrogliomas anaplásicos y no anaplásicos y por orden de frecuencia, a astrocitomas grado III, grado II y GBMs. No se encontraron mutaciones en astrocitomas grado I ni en ependimomas. La curva de supervivencia global muestra una tendencia hacia mayor supervivencia para aquellos gliomas que presentan mutación, si bien el tamaño muestral no es suficiente para que exista significación estadística (p=0,0731). El valor de la HR (0,35) se traduce en que, si bien la presencia de mutación se perfila como un factor protector frente a mortalidad, no resulta estadísticamente significativo.

Respecto al análisis de supervivencia para IDH1, nuestros resultados muestran una mayor prevalencia de IDH1 mutada en gliomas benignos (p=0,036). No obstante, este hallazgo no está relacionado con una menor mortalidad frente al IDH1-wt.

Juratli et al.[19], Weller et al.[17] y Yan et al.[10] sugirieron que la mutación del IDH1 podría ocurrir en etapas tempranas de la formación de los gliomas y conduciría a la progresión del tumor hacia GBM. Por su parte, Hartmann et al.[22,23] han supuesto que los GBMs primarios en realidad son GBMs secundarios en los que no se ha encontrado evidencia histológica ni radiológica de evolución desde un glioma menos maligno. Ambas hipótesis resultan de gran interés en el conocimiento de la evolución de los gliomas, pudiendo servir en un futuro a intervenciones para frenar la misma.

VEGF y tumores cerebrales

El gen de VEGF se encuentra en el cromosoma 6p12 y consta de 8 exones que se recombinan para formar polimorfismos, como el +936 C/T, que condiciona un incremento de la producción de VEGF[24]. Podemos encontrar este polimorfismo en diversos tumores, destacando los meningiomas y gliomas. VEGF es un factor clave en angiogénesis, progresión de tumores malignos, incremento de la permeabilidad vascular e hipercoagulabilidad. Ejerce su efecto a través del receptor VEGFR2, que juega un papel fundamental en el desarrollo, pronóstico y respuesta a terapia adyuvante del GBM[12].

Existen pocos estudios que asocien los tumores cerebrales con el polimorfismo del VEGF. Quon et al.[11] establecieron esta relación con oligodendrogliomas, especialmente los de grado III, en los que la presencia de esta alteración suponía un mayor riesgo para progresión tumoral y mal pronóstico. En nuestro estudio, el polimorfismo +936 C/T se asoció a tumores oligodendrogliales, estando presente en un 100% de los oligodendrogliomas anaplásicos y en un 60% de oligodendrogliomas no anaplásicos, siguiéndole en frecuencia meningiomas y ependimomas. Respecto a los ependimomas, esta asociación también fue demostrada por Korshunov et al.[25]. Podemos inferir, por tanto, que las alteraciones en el +936 C/T VEGF son más frecuentes en tumores benignos. De hecho, si comparamos gliomas benignos con malignos, obtenemos una presencia del polimorfismo en un 36,36 vs 16,67% respectivamente, aunque el tamaño muestral no es suficiente como para que la diferencia resulte estadísticamente significativa.

Sjöström et al.[12] centraron la atención de su estudio en los GBMs, concluyendo que las variaciones polimórficas del VEGF no tuvieron impacto pronóstico en estos tumores, a diferencia de las variaciones en VEGFR2, su receptor. Nuestros datos son concordantes con esta investigación, ya que no se ha encontrado significación estadística para la supervivencia asociada a la presencia del polimorfismo, si bien la mortalidad es ligeramente mayor en aquellos tumores que no lo presentan, en términos absolutos (65 vs 57,53%). En nuestro trabajo, la supervivencia global de los pacientes con polimorfismo tampoco se encuentra relacionada con el tipo histológico.

Por último, enfrentando pacientes con tumores cerebrales a la población general mediante el estudio de casos y controles, como se hizo en el presente estudio, cabe destacar que no se ha encontrado asociación entre el polimorfismo del VEGF y el riesgo de desarrollar

un tumor cerebral. Tampoco se ha encontrado relación entre la presencia de polimorfismo y la supervivencia.

Conclusiones

La mutación de IDH1 es más frecuente en gliomas benignos, siendo los oligodendrogliomas el tipo histológico con el que más se relacionan y no encontrándose en ningún tumor de estirpe no glial. Con respecto a su asociación con GBMs, son más frecuentes en GBMs secundarios y afectan a pacientes más jóvenes. Además, existe cierta tendencia hacia una mayor supervivencia de los pacientes portadores de gliomas que expresan esta mutación.

El polimorfismo +936 C/T del VEGF es más frecuente en tumores oligodendrogliales y en general, en tumores benignos. No se ha encontrado relación entre la presencia de polimorfismo, la supervivencia o el riesgo de padecer un tumor cerebral.

Agradecimientos

Al Dr. Zimman Mansfeld, neurocirujano del Hospital Clínico San Carlos de Madrid; a la Dra. Maestro de las Casas y su equipo de la Unidad de Genómica del Servicio de Análisis Clínicos (Hospital Clínico San Carlos de Madrid) y a Náyade del Prado, de la Unidad de Metodología de la Investigación y Epidemiología Clínica del Servicio de Medicina Preventiva (Hospital Clínico San Carlos de Madrid).

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses que declarar. Los procedimientos seguidos fueron aprobados por la Comisión Ética del Hospital Clínico San Carlos, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

Proyecto de investigación FIS, expediente nº PI11/01340, titulado: "Estudio pronóstico de las alteraciones genéticas del IDH1 y VEGF en los tumores cerebrales". 2011. Investigador principal: Gregorio Rodríguez Boto.

Proyecto enmarcado en una Beca de colaboración Curso 2012/2013, en el Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, concedida a Doña Lucía Requejo García por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte.

Bibliografía

1. Ducray F, El Hallani S, Idbaih A. Diagnostic and prognostic markers in gliomas. Curr Opin Oncol 2009; 21:537-42.

2. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. J Neurooncol 2012; 108:11-27.

3. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, Kim HJ, Phillips HS, Kharbanda S, et al. Relationship between tumor enhancement, edema, IDH1 mutational status, MGMT promoter methylation, and survival in glioblastoma. AJNR Am J Neuroradiol 2012; 33:1349-55.

4. Mellai M, Piazzi A, Caldera V, Monzeglio O, Cassoni P, Valente G, et al. IDH1 and IDH2 mutations, immunohistochemistry and associations in a series of brain tumors. J Neurooncol 2011; 105:345-57.

5. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network J Clin Oncol 2009; 27:5743-50.

6. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, et al. IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas. Int J Clin Oncol 2012; 17:551-61.

7. Takano S, Kato Y, Yamamoto T, Kaneko MK, Ishikawa E, Tsujimoto Y, et al. Immunohistochemical detection of IDH1 mutation, p53, and internexin as prognostic factors of glial tumors. J Neurooncol 2012; 108:361-73.

8. Thon N, Eigenbrod S, Kreth S, Lutz J, Tonn JC, Kretzschmar H, et al. IDH1 mutations in grade II astrocytomas are associated with unfavorable progression-free survival and prolonged postrecurrence survival. Cancer 2012; 118:452-60.

9. Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, Saito R, Kumabe T, Tominaga T. New insights into glioma classification based on isocitrate dehydrogenase 1 and 2 gene status. Brain Tumor Pathol 2011; 28:203-8.

10. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med 2009; 360:765-73.

11. Quon H, Hasbini A, Cougnard J, Djafari L, Lacroix C, Abdulkarim B. Assessment of tumor angiogenesis as a prognostic factor of survival in patients with oligodendroglioma. J Neurooncol 2010; 96:277-85.

12. Sjöström S, Wibom C, Andersson U, Brännström T, Broholm H, Johansen C, et al. Genetic variations in VEGF and VEGFR2 and glioblastoma outcome. J Neurooncol 2011; 104:523-7.

13. Rocquain J, Carbuccia N, Trouplin V, Raynaud S, Murati A, Nezri M, et al. Combined mutations of ASXL1, CBL, FLT3, IDH1, IDH2, JAK2, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1, TET2 and WT1 genes in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. BMC Cancer 2010; 10:401.

14. Schneider BP, Radovich M, Sledge GW, Robarge JD, Li L, Storniolo AM, et al. Association of polymorphisms of angiogenesis genes with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 111:157-63.

15. Hodges TR, Choi BD, Bigner DD, Yan H, Sampson JH. Isocitrate dehydrogenase 1: what it means to the neurosurgeon. J Neurosurg 2013 Apr 12. [Epub ahead of print].

16. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. J Clin Oncol 2009; 27:4150-4.

17. Weller M, Wick W, von Deimling A. Isocitrate dehydrogenase mutations: a challenge to traditional views on the genesis and malignant progression of gliomas. Glia 2011; 59:1200-4.

18. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DT, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. Neuro Oncol 2009; 11:341-7.

19. Juratli TA, Kirsch M, Robel K, Soucek S, Geiger K, von Kummer R, et al. IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas. J Neurooncol 2012; 108:403-10.

20. Birner P, Toumangelova-Uzeir K, Natchev S, Guentchev M. Expression of mutated isocitrate dehydrogenase-1 in gliomas is associated with p53 and EGFR expression. Folia Neuropathol 2011; 49:88-93.

21. Ducray F, Idbaih A, Wang XW, Cheneau C, Labussiere M, Sanson M. Predictive and prognostic factors for gliomas. Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11:781-9.

22. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. Acta Neuropathol 2010; 120:707-18.

23. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, et al. Glioma Network. Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? Clin Cancer Res 2011; 17:4588-99.

24. Li R, Zhao Y, Fan W, Chen H, Chen Y, Liu Y, et al. Possible association between polymorphisms of human vascular endothelial growth factor A gene and susceptibility to glioma in a Chinese population. Int J Cancer 2011; 128:166-75.

25. Korshunov A, Golanov A, Timirgaz V. Immunohistochemical markers for prognosis of ependymal neoplasms. J Neurooncol 2002; 58:255-70.

eISSN 2255-0569

ORIGINAL

Factores de riesgo de la supervivencia a largo plazo de la cirugía coronaria aislada

Risk factors of long-term survival after isolated coronary bypass graft surgery

Jorge Ibáñez[1], María Riera[1], José Ignacio Sáez de Ibarra[2], Rocío Amézaga[1], Rubén Tarrío[2], Carlos Campillo[3], Miguel Fiol[1], Oriol Bonnín[2]

1 Servicio de Medicina Intensiva, 2 Servicio de Cirugía Cardíaca, 3 Servei de Salut de les Illes Balears
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca. Illes Balears

Correspondencia
Dr. J. Ibáñez
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Son Espases.
Crta. Valldemossa, 79 · 07120 · Palma de Mallorca
e-mail: jorge.ibanez@ssib.es

Recibido: 2 – X – 2013
Aceptado: 29 – XI – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.19

Resumen

Objetivo: Analizar la supervivencia a largo plazo de los pacientes operados de cirugía coronaria aislada y los factores de riesgo asociados con dicha supervivencia.
Pacientes: Se analizaron todos los pacientes > 17 años operados de cirugía coronaria aislada desde noviembre de 2002 hasta diciembre de 2009. Se hizo el seguimiento de los pacientes dados de alta vivos del hospital hasta el 31 de diciembre de 2011 con la ayuda de la información dada por el Instituto Nacional de Defunción. Se calculó la mortalidad a los 30 días de la cirugía y al final del seguimiento. La supervivencia se estimó mediante las curvas de Kaplan-Meier y los factores de riesgo asociados con la mortalidad a largo plazo se identificaron mediante un modelo de regresión de Cox.
Resultados: Se estudiaron 1.162 pacientes con una edad media de 64 ± 11,3 años. La mortalidad a 30 días fue del 1,1% (IC 95%: 0,48 – 1,77). El 8 % de los supervivientes al alta falleció al final del seguimiento. Los factores de riesgo asociados con la supervivencia a largo plazo fueron: edad ≥ 70 años, la anemia preoperatoria, la enfermedad vascular periférica, EPOC, la transfusión de hematíes y la insuficiencia renal aguda postoperatoria. La supervivencia a los 5 años de los pacientes ≥ 70 años fue menor que la de los < 70 años (85% vs 94%, p < 0,0001).
Conclusión: Los pacientes operados de cirugía coronaria aislada presentaron una baja mortalidad a 30 días y a los 5 años. La predicción de la supervivencia a largo plazo está relacionada con factores de riesgo preoperatorios y postoperatorios.

Palabras clave: Cirugía coronaria aislada, factores de riesgo, supervivencia a largo plazo

Abstract

Objective: To analyze long-term survival and the risk factors associated with long-term survival of patients undergoing isolated coronary surgery.
Patients: Patients aged >17 years undergoing isolated coronary surgery from November 2002 to December 2009 were analyzed. Patients discharged alive from hospital were followed until December 31, 2011. The information was provided by the Spanish National Institute of Death. The 30-day mortality and mortality at the end of the follow up period were calculated. Kaplan-Meier survival curves were constructed and Cox regression analysis was performed to determine risk factors associated with long-term mortality.
Results: Mean age of the 1.162 patients included was 64 ± 11,3 years. 30-day mortality was 1,1% (CI 95%: 0,48 – 1,77). At the end of the follow up, mortality was 8%. The risk factors associated with long-term survival were: age ≥70 years, preoperative anemia, peripheral arterial disease, COPD, red blood cell transfusion and postoperative acute kidney injury. Patients aged ≥70 years showed a lower 5-year survival rate than those aged <70 (85% vs 94%, p < 0,0001).
Conclusions: Patients undergoing isolated coronary surgery had a low 30-day mortality and 5-year mortality. Prediction of long-term survival is associated with preoperative and postoperative risk factors.

Keywords: Coronary artery bypass, risk factors, survival rate

Introducción

Durante las dos últimas décadas, ha habido un intenso debate entre cirujanos cardíacos y cardiólogos en relación con el mejor método de revascularización en pacientes con afectación de las arterias coronarias[1]. Publicaciones recientes[2;3] apoyan con un alto nivel de evidencia que la cirugía del injerto coronario proporciona una mayor supervivencia a largo plazo, así como una disminución del infarto agudo de miocardio (IAM) y de revascularización que la angioplastia percutánea en pacientes con arteriopatía coronaria moderada y grave.

Los diferentes resultados de la cirugía coronaria aislada a nivel hospitalario pueden explicar, en parte, que en algunos centros los enfermos con arteriopatía coronaria complicada sean tratados con revascularización percutánea en lugar de la cirugía cardíaca. Sin embargo, es de esperar que con el envejecimiento progresivo de la población, aumente el número de pacientes operados de cirugía coronaria a pesar de que aumenten también otros procedimientos de revascularización percutánea.

El desarrollo de modelos de predicción de la supervivencia a largo plazo después de este tipo de cirugía puede ayudar a cirujanos y pacientes en la toma de decisiones sustentadas por pruebas científicas, aunque existen pocos modelos de predicción aplicados a la cirugía coronaria aislada[4;5]. En España, el estudio ARCA[6] permitió evaluar la supervivencia a 5 años de la cirugía coronaria aislada así como la calidad de vida de los supervivientes.

El objetivo del presente estudio es analizar la supervivencia a largo plazo de los pacientes que sobreviven a la cirugía coronaria aislada realizada en nuestro hospital y los factores de riesgo asociados con la supervivencia.

Pacientes

Nuestro estudio incluye todos los pacientes mayores de 17 años intervenidos consecutivamente de cirugía cardíaca de injerto coronario aislado en nuestro hospital desde el inicio de esta actividad en noviembre de 2002 hasta diciembre de 2009. Nuestro hospital es el centro de referencia de la sanidad pública para la cirugía cardíaca de la comunidad de las Islas Baleares, y cubre la asistencia de una población cercana al millón de habitantes, aunque existen otros tres centros privados que realizan dicha actividad. Los enfermos fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos de Cirugía Cardíaca durante su período postoperatorio con un protocolo estandarizado. El comité ético de investigación de nuestro hospital aprobó la realización de este estudio.

Los datos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios se obtuvieron a partir de la base de datos del registro de cirugía cardíaca de nuestro hospital. Estos datos los introducen prospectivamente médicos intensivistas y cirujanos cardíacos. Las variables analizadas fueron los factores de riesgo cardiovascular clásicos y las incluidas en la escala logística de valoración de riesgo quirúrgico (EuroSCORE logístico)[7]. Se transfundieron concentrados de hematíes si había una hemorragia activa o la Hb era < de 8 g/dl o < 10 g/dl si existía daño neurológico o isquemia miocárdica. Todas las unidades de hematíes fueron tratadas con leucoreducción.

Definiciones

La anemia preoperatoria se definió según los criterios de la OMS: Hb < 13 g/dl en los hombres y Hb < 12 g/dL en las mujeres. La función renal preoperatoria se valoró mediante la estimación del filtrado glomerular (eFG) calculado según la fórmula abreviada MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)[8]. El eFG se expresa en ml/min por 1,73 m^2 y valores < 30 ml/min por 1,73 m^2 se consideraron como disfunción renal grave.

Las complicaciones cardíacas que se analizaron durante el período postoperatorio fueron el paro cardíaco, la fibrilación ventricular, el shock cardiogénico y el IAM. Se definió el infarto agudo de miocardio ante la presencia de nuevas ondas Q o de alteraciones típicas de isquemia aguda en el electrocardiograma y de un valor de la fracción MB de la creatincinasa superior a 5 veces el límite alto de la normalidad.

Las complicaciones no cardíacas incluyeron el accidente cerebrovascular agudo, la disfunción renal y las infecciones respiratorias. Se definió el accidente cerebrovascular agudo como la aparición de un déficit focal neurológico mantenido durante al menos 24 h y confirmado mediante una tomografía axial computarizada. La insuficiencia renal aguda se definió, en los pacientes que no habían recibido tratamiento crónico con hemodiálisis, según los criterios AKIN[9] cuando la creatinina sérica en UCI aumentó ≥ 0,3 mg/dL respecto a la basal o cuando hubo un aumento porcentual de la creatinina sérica ≥ 50%.

Los criterios para el diagnóstico de la neumonía y la traqueobronquitis fueron descritos anteriormente por nosotros[10]. El tiempo de ventilación mecánica se definió como el tiempo durante el cual el paciente necesitó soporte ventilatorio tras la cirugía cardíaca, desde el ingreso en la UCI hasta la extubación, incluido el tiempo de ventilación mecánica asociado a las reintubaciones. La estancia hospitalaria incluyó el tiempo transcurrido desde el ingreso en el hospital hasta el alta hospitalaria y el tiempo de estancia en la UCI, la duración del ingreso en la UCI tras la cirugía cardíaca, incluyendo los reingresos.

Seguimiento

La mortalidad a 30 días se calculó identificando a todos los pacientes que fallecieron en el hospital o en los 30 días posteriores a la cirugía coronaria. La mortalidad de los pacientes que fueron dados de alta vivos del hospital se calculó a partir de la información proporcionada por el Instituto Nacional de Defunción (INDEF) sobre el estado vital de los pacientes a 31 de diciembre de 2011. En los pacientes que no disponían de DNI por ser extranjeros, se consultó la historia de salud electrónica para detectar si habían tenido contactos posteriores a su alta hospitalaria con el servicio de salud (6 pacientes). En el seguimiento se perdieron 56 pacientes y no se incluyeron en el análisis de supervivencia.

La variable principal de resultado fue la mortalidad a los 30 días de la intervención quirúrgica y la observada en los pacientes dados de alta vivos del hospital al final del periodo de seguimiento.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango interquartil) cuando la distribución no era normal. Las variables categóricas se muestran en valor absoluto o porcentaje. Las diferencias entre variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba del test de Student o la no paramétrica U de Mann-Whitney si no seguían la distribución normal. Las diferencias entre variables categóricas se analizaron con la prueba de X^2.

El riesgo preoperatorio se estimó mediante el modelo logístico EuroSCORE[7]. El escaso número de defunciones en el hospital y de la mayoría de complicaciones postoperatorias no permitieron realizar un análisis de regresión logística con potencia suficiente sobre los factores asociados con la mortalidad hospitalaria.

Se construyó un modelo de regresión de Cox para saber si la edad y otras potenciales variables pronósticas se asocian o no con la mortalidad a medio plazo. Se seleccionaron las variables relacionadas con la mortalidad, tanto preoperatorias como postoperatorias, con un nivel de significación < 0,1 en el análisis univariante. Se verificó que los factores de riesgo estudiados cumplieran con el supuesto de riesgos proporcionales. Para este estudio, se eliminó a los pacientes fallecidos durante su estancia hospitalaria y a los pacientes tratados con hemodiálisis crónica, con el fin de evaluar la insuficiencia renal aguda postoperatoria como factor de riesgo.

La supervivencia se estimó durante el seguimiento de todos los pacientes a partir del alta hospitalaria mediante curvas de Kaplan-Meier. Se consideraron censurados los pacientes que seguían vivos a 31 diciembre de 2011 y aquellos que seguían vivos en su último contacto anterior a la fecha de cierre. Se calcularon las tasas de supervivencia estratificada por edad en dos grupos (< 70 años y ≥ 70 años)[11]. Los datos se analizaron con el programa SPSS (versión 20).

Resultados

La edad media de 1.162 pacientes operados de cirugía coronaria aislada fue de 64 ± 11,3 años y 442 pacientes (36%) eran ≥ 70 años.

En la **Tabla I**, se presenta un resumen de las principales variables preoperatorias de estos pacientes y en la **Tabla II**, las relacionadas con la intervención quirúrgica. Se puede apreciar que el 62% de los pacientes recibieron 3 o más injertos. Se trasfundieron hematíes a 777 pacientes (67%). Las complicaciones postoperatorias figuran en la **Tabla III** siendo las más frecuentes la fibrilación auricular y la insuficiencia renal aguda. La hemofiltración se utilizó para tratar a 7 pacientes con IRA y a 3 pacientes en hemodiálisis crónica.

El EuroSCORE logístico presentó una mediana de 3,2 y 290 (25%) pacientes presentaron, según el EuroSCORE, un riesgo elevado (>5). La mortalidad bruta a los 30 días de la operación fue del 1,1 % (IC del 95%: 0,48 % – 1,77) y fue mayor en los pacientes ≥ 70 años (2,1% vs 0,5%, p = 0,01). Los pacientes que fallecieron tenían un EuroSCORE logístico más elevado (mediana 6,3 vs 3,2, p < 0,01) y recibieron más transfusiones de hematíes (mediana 4 vs 2, p >= 0,03). No hubo diferencias respecto al sexo. Las causas de fallecimiento fueron: shock

Tabla I
Variables basales de la población de estudio (n = 1.162)

Edad, media ± DE	61 ± 11,20
Sexo, m, n (%)	228 (20)
Peso, media ± DE	78 ± 13,4
Talla, media ± DE	165 ± 8,7
IMC (kg/m2), media ± DE	28,5 ± 4,4
Hipertensión, n (%)	777 (67)
Diabetes insulinodependiente, n (%)	150 (13)
Diabetes no insulinodependiente, n (%)	331 (28)
Fumador, n (%)	287 (25)
Infarto agudo de miocardio antiguo, n (%)	537 (46)
FE < 30%, n (%)	43 (3,7)
Cirugía cardíaca previa, n (%)	23 (2)
Enfermedad vascular periférica, n (%)	144 (12)
EPOC, n (%)	147 (13)
ACV, n (%)	102 (9)
eFG (ml/min/1,73), media ± DE	71,7 ± 23,33
Hemodiálisis	9 (0,8)
Hipertensión pulmonar, n (%)	9 (0,8)
Anemia preoperatoria, n (%)	408 (35)
Hb basal, media ± DE	13,2 ± 1,68
Hb < 10 g/dL, n (%)	45 (3,9)
Creatinina basal, media ± DE	1,13 ± 0,66

IMC: índice de masa corporal; FE: fracción de eyección ventrículo izquierdo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ACV: accidente cerebrovascular; eFG: filtración glomerular estimada preoperatoria.

cardiogénico (4 pacientes), shock séptico (5), isquemia intestinal (2), rotura aórtica (1) e isquemia de extremidades inferiores (1).

En los pacientes dados de alta vivos del hospital (n = 1.149), la supervivencia acumulada durante el seguimiento hasta los 5 años fue del 92%. La mediana del tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 4 años (rango IQ 3 – 6) hasta un máximo de 9 años. El 8% de los supervivientes al alta falleció al final del seguimiento.

La supervivencia a los 5 años (**Figura 1**) de los pacientes ≥ 70 años fue menor que la de los < 70 años (85% vs 94%, log rank < 0,0001).

Tabla II
Variables relacionadas con la intervención quirúrgica (n = 1.162)

Intervención, n (%)	
Electiva	1033 (89)
Urgente	129 (11)
Número de injertos	
1	62 (5%)
2	264 (23%)
3 o más	836 (62%)
EuroSCORE logístico, mediana (rango IQ)	3,2 (1,88 – 5,97)
Tiempo de CEC (min), mediana (rango IQ)	79 (62 – 97)
Tiempo de CEC = 0, n (%)	87 (7,5)
Tiempo isquemia (min), mediana (rango IQ)	50 (41 – 64)
VM (horas), mediana (rango IQ)	5,2 (4 – 8,83)

CEC: circulación extracorpórea; VM: ventilación mecánica.

Tabla III
Complicaciones postoperatorias de la cirugía coronaria aislada (n = 1.162)

Fibrilación auricular, n (%)	174 (15)
Infarto agudo de miocardio, n (%)	40 (3,4)
Fibrilación ventricular, n (%)	11 (0,9)
Shock cardiogénico, n (%)	13 (1,1)
Neumonía, n (%)	6 (0,5)
Traqueobronquitis, n (%)	22 (1,9)
Shock séptico, n (%)	9 (0,8)
Reintubación, n (%)	15 (1,3)
Ventilación mecánica > 72 h, n (%)	7 (0,6)
Ictus, n (%)	10 (0,9)
Reoperación, n (%)	17 (1,5)
Shock hemorrágico, n (%)	19 (1,6)
I. Renal Aguda, n (%)*	174 (15)
Hemofiltración, n (%)	10 (0,9)

* En todos los pacientes con exclusión de los que recibían tratamiento con hemodiálisis crónica preoperatoria.

Tabla IV
Estancias y mortalidad de los pacientes operados de cirugía coronaria aislada

Estancia en UCI (días), mediana (rango IQ)	2 (2 - 4)
Estancia hospitalaria (días), mediana (rango IQ)	12 (9 - 19)
Mortalidad a 30 días, n (%), (IC 95%)	13 (1,1), (0,48 – 1,77)
Mortalidad al final del seguimiento, n (%), (IC 95%)	93 (8), (6,4 – 9,6)

El análisis de regresión de Cox en 1.140 pacientes vivos a los 30 días de la cirugía mostró (**Tabla V**) que la edad ≥ 70 años, la anemia preoperatoria, la enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la transfusión de hematíes, la insuficiencia renal aguda postoperatoria se asociaron de forma independiente con una mayor tasa de mortalidad.

Discusión

Este estudio complementa la información disponible sobre la utilidad del conocimiento de los factores de riesgo asociados con la supervivencia a largo plazo de los pacientes operados de cirugía coronaria aislada. Las variables pronósticas de mortalidad a largo plazo están relacionadas con algunas covariables presentes antes de la cirugía (edad, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia preoperatoria) y la aparición de complicaciones en el postoperatorio inmediato como la insuficiencia renal aguda y la necesidad de transfusión de hematíes.

Los factores de riesgo identificados en los modelos de predicción no siempre coinciden con los hallados en otros estudios[4;5] debido a diferencias en el tamaño de la muestra, el diseño empleado o la época que abarca el estudio, al haber considerado sólo las variables de riesgo preoperatorias o no incluir las mismas variables en la búsqueda del mejor modelo de predicción.

Así en el estudio ARCA[6], en contradicción con nuestro estudio, las complicaciones del postoperatorio inmediato no se asociaron con la mortalidad a los 5 años aunque no describen las definiciones de dichas complicaciones. En un estudio reciente[5] realizado en el estado de Nueva York, no consideraron las complicaciones postoperatorias como factores de riesgo a largo plazo de la cirugía coronaria aislada, y sólo analizaron las covariables para estimar dicho riesgo.

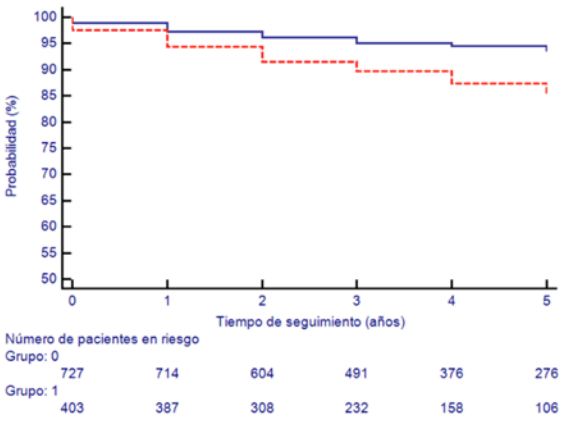


Figura 1: Supervivencia de los pacientes < 70 años, grupo 0 (——) y ≥ 70 años (- - -) operados de cirugía coronaria aislada y dados de alta vivos.

Tabla V
Factores de riesgo de mortalidad durante el seguimiento al alta hospitalaria mediante modelo de Cox (población válida n =1.140)

Variable	HR (IC del 95%)	p
Edad ≥ 70 años	1,78 (1,15 – 2,70)	0,008
Enfermedad vascular periférica	1 ,8 (1,13 – 3,02)	0,01
Anemia preoperatoria	1,82 (1,17 – 2,82)	0,008
EPOC	1,8 (1,08 – 3,0)	0,02
Transfusión de hematíes, unidad	1,1 (1,01 – 1,19)	0,03
IRA postoperatoria	1,86 (1,15 – 3,01)	0,01

IRA: insuficiencia renal aguda

El impacto del sexo femenino en la supervivencia a corto y a largo plazo de la cirugía coronaria aislada es confuso dado que existen estudios que muestran una mayor mortalidad[12] y otros, como el nuestro, no encuentran diferencias[5;13]. La anemia preoperatoria condiciona la mortalidad hospitalaria[14] en este tipo de cirugía cardíaca. Sin embargo, hasta el año 2008 no empezó a incluirse el hematocrito basal en el registro de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) y por lo tanto no se ha evaluado en sus modelos de predicción del riesgo. Otra variable, la insuficiencia renal aguda después de la cirugía coronaria aislada también se ha identificado, como en nuestro estudio, como un factor asociado con una supervivencia disminuida a largo plazo[15]. Se desconocen les mecanismos que expliquen la asociación entre el fracaso renal agudo, reversible en la mayoría de casos, con la supervivencia a largo plazo.

La comprensión del papel que juegan los distintos factores de riesgo de la supervivencia a largo plazo ayudaría a aumentar la efectividad de la cirugía coronaria aislada. No obstante, el efecto exclusivo de estos factores preoperatorios explica poco la mortalidad global y proporciona una información escasa para predecir adecuadamente la supervivencia a largo plazo[16]. La mortalidad a largo plazo puede ser atribuida a muchas causas y no necesariamente cardíacas. No disponemos de los datos precisos de la causa de muerte. Los modelos de predicción a largo plazo requieren de factores adicionales como las complicaciones postoperatorias[17] u otros factores no evaluados como pueden ser la calidad de vida y el ejercicio físico regular.

Desde el primer estudio[18] publicado sobre la mortalidad de la cirugía coronaria en 1983, esta intervención quirúrgica se ha analizado frecuentemente debido a que la mortalidad atribuible a la cirugía tiene un gran interés para el paciente y el cirujano. Según la STS[19] la mortalidad ajustada a corto plazo que debemos esperar es del 2% o menor y la mortalidad a los 5, del 17,6% según Wu et al.[5].

Los modelos de predicción de la supervivencia a largo plazo han sido útiles para ayudar a decidir entre las diferentes estrategias de intervención y deben permitir a los enfermos conocer el riesgo a corto y a largo plazo. Nos referimos básicamente a dos, la cirugía coronaria y la intervención coronaria percutánea. Dos estudios recientes muestran que en los enfermos con enfermedad coronaria de alta complejidad[2] o asociada a diabetes[20] la cirugía cardíaca es el mejor tratamiento. Los pacientes con menor complejidad pueden ser tratados con stents.

Conclusión

Los pacientes operados de cirugía coronaria aislada en nuestro centro tienen una buena supervivencia a 30 días y a los 5 años. La predicción de la supervivencia a largo plazo está relacionada con factores de riesgo preoperatorio y postoperatorio.

Financiación

Existe un acuerdo de colaboración entre el Servei de Salut de les Illes Balears y Merck Sharp Dhome de España, que financia parte de este estudio.

Bibliografía

1 The BARI investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:1600-6.

2. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet 2013;381:629-38.

3. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Engl J Med 2012;366:1467-76.

4. Mackenzie TA, Malenka DJ, Olmstead EM, Piper WD, Langner C, Ross CS, et al. Prediction of survival after coronary revascularization: modeling short-term, mid-term, and long-term survival. Ann Thorac Surg 2009;87:463-72.

5. Wu C, Camacho FT, Wechsler AS, Lahey S, Culliford AT, Jordan D, et al. Risk score for predicting long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2012;125:2423-30.

6. Ribera A, Ferreira-Gonzalez I, Cascant P, Marsal JR, Romero B, Pedrol D, et al. Survival, clinical status and quality of life five years after coronary surgery. The ARCA study. Rev Esp Cardiol 2009;62:642-51.

7. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. Eur Heart J 2003;24:881-2.

8. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.

9. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11:R31.

10. Riera M, Ibanez J, Herrero J, Ignacio SD, I, Enriquez F, Campillo C, et al. Respiratory tract infections after cardiac surgery: impact on hospital morbidity and mortality. J Cardiovasc Surg (Torino) 2010;51:907-14.

11. Riera M, Herrero J, Ibanez J, Campillo C, Amezaga R, Saez de Ibarra JI, et al. Supervivencia a medio plazo de los pacientes operados en cirugía cardíaca mayor. Rev Esp Cardiol 2011;64:463-9.

12. Saxena A, Dinh D, Smith JA, Shardey G, Reid CM, Newcomb AE. Sex differences in outcomes following isolated coronary artery bypass graft surgery in Australian patients: analysis of the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons cardiac surgery database. Eur J Cardiothorac Surg 2012;41:755-62.

13. Hammar N, Sandberg E, Larsen FF, Ivert T. Comparison of early and late mortality in men and women after isolated coronary artery bypass graft surgery in Stockholm, Sweden, 1980 to 1989. J Am Coll Cardiol 1997;29:659-64.

14. Williams ML, He X, Rankin JS, Slaughter MS, Gammie JS. Preoperative hematocrit is a powerful predictor of adverse outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a report from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database. Ann Thorac Surg 2013;96:1628-34.

15. Chalmers J, Mediratta N, McShane J, Shaw M, Pullan M, Poullis M. The long-term effects of developing renal failure post-coronary artery bypass surgery, in patients with normal preoperative renal function. Eur J Cardiothorac Surg 2013;43:555-9.

16. Filardo G, Hamilton C, Grayburn PA, Xu H, Hebeler RF, Jr., Hamman B. Established preoperative risk factors do not predict long-term survival in isolated coronary artery bypass grafting patients. Ann Thorac Surg 2012;93:1943-8.

17. Rahmanian PB, Adams DH, Castillo JG, Carpentier A, Filsoufi F. Predicting hospital mortality and analysis of long-term survival after major noncardiac complications in cardiac surgery patients. Ann Thorac Surg 2010;90:1221-9.

18. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983;68:939-50.

19. Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. htpp://www.sts.org/sts-national-database. Accessed April 27, 2011.

20. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med 2012;367:2375-84.

eISSN 2255-0569

ORIGINAL

Myocardial function in long distance runners: Assessment by echocardiography, tissue Doppler and speckle tracking

Función y deformación miocárdica en corredores de fondo. Evaluación mediante ecocardiografía y speckle-tracking.

Jaume Pons, MD; Josep Francesc Forteza, MD, PhD; Daniel Rivero, MD; Marta Aceña, MD; Antonio Rodriguez, MD; Alfredo Gómez, MD, PhD; Carlos Fernández-Palomeque, MD; Armando Bethencourt, MD, PhD.

Cardiology Department, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

Correspondence
Josep Francesc Forteza MD-PhD
Cardiology Department, Hospital Universitario Son Espases.
C/Valldemossa, 79 · 07120 · Palma de Mallorca, Spain
Telephone number: 871 205 083 / 639 049 075
e-mail: jfortezalbert@gmail.com

Recibido: 25 – IX – 2013
Aceptado: 3 – XII – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.25

Resumen

Introducción y objetivos: El ejercicio físico provoca respuestas adaptativas y cambios morfológico-funcionales en el corazón del atleta. El objetivo del presente estudio es caracterizar dichos cambios mediante ecocardiografía convencional y las nuevas técnicas de deformación miocárdica mediante speckle tracking.

Material y métodos: Se estudiaron prospectivamente a 68 varones, 38 corredores de fondo (42±8 años), y 30 controles (40±7 años). Se les realizó estudio ecocardiográfico convencional modo M, 2D y doppler así como parámetros de deformación miocárdica mediante speckle tracking a nivel de eje corto basal (B), medio (M), apical (Ap) y planos apicales 4 y 2 cámaras de ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD). Se midió strain (S) y strain rate (SR) longitudinal, radial y circunferencial así como la rotación (Rot) y el untwisting (UT) a nivel basal y apical.

Resultados: Todos los sujetos presentaron función cardíaca dentro de la normalidad. Se observaron mayor fracción de eyección (FE) así como mayores volúmenes ventriculares en el grupo de atletas. No se hallaron diferencias en los parámetros del anillo Mitral. Los niveles de S longitudinal y circunferencial así como la torsión (Tor) de VI fue mayor en el grupo de los deportistas (p=0.02, p=0.005 y p=0.03 respectivamente). Se observó menor S radial en el grupo de atletas. El tamaño, el TAPSE y la deformación longitudinal del VD presentaron diferencias estadísticamente significativas (p=0.01, 0.002 y 0.006 respectivamente).

Conclusiones: Los niveles de deformación miocárdica valorados mediante strain longitudinal y circunferencial son mayores en los atletas así como la torsión ventricular. El mayor grado de deformación longitudinal, circunferencial y la mayor torsión puede representar una respuesta adaptativa al ejercicio.

Palabras clave: Ecocardiografía. Ejercicio. Strain. Torsión ventricular. Deformación ventricular

Abstract

Background: Regular intense physical exercise causes cardiovascular adaptations as well as functional and morphological changes in the athlete's heart. The aim of the present study is to characterize those changes using conventional echocardiography and new speckle tracking techniques to study myocardial deformation.

Methods: 68 men were studied. 38 long distance runners (42±8 years), and 30 sedentary controls (40±7 years). Standard transthoracic echocardiography was performed: M mode, 2D, tissue and colour Doppler. Deformation parameters were studied by speckle tracking at short axis view basal (B), medium (M) and apical (Ap) levels and apical 4 and 2 chamber view of the left ventricle (LV) and right ventricle (RV). Longitudinal, radial and circumferential strain (S) and strain rate (SR) were measured as well as rotation (Rot) and untwisting (UT) at basal and apical levels.

Results: Left ventricular ejection fraction and volumes were significantly higher in the athlete group. There were no differences in conventional diastolic parameters. Longitudinal and circumferential left ventricular strain and torsion were higher in the athlete group (p=0.02, p=0.005 and p=0.03 respectively). In addition, radial strain was lower in the athlete group. Right ventricular diameters, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and longitudinal deformation were significantly higher in the athlete group (p=0.01, 0.002 y 0.006 respectively).

Conclusion: Myocardial deformation parameters, studied by longitudinal and circumferential strain, as well as ventricular torsion are greater in athletes as compared to sedentary individuals. This increased myocardial longitudinal and circumferential deformation and ventricular torsion might represent an adaptive response to regular intense physical exercise.

Keywords: Echocardiography. Exercise. Strain. Ventricular torsion. Myocardial deformation

Introduction

Regular intense physical exercise is associated with a series of changes in myocardial morphology and function which have been described as the "athlete's heart"[1-5]. These changes include an increase in left ventricular (LV) chamber size, wall thickness, ventricular mass and stroke volume. This remodelling reflects myocardial adaptation to adverse hemodynamic conditions during intense physical exercise.

Longitudinal, circumferential and radial deformation studies, as well as myocardial torsion and untwisting by speckle tracking techniques allow a different approach to understanding systolic and diastolic myocardial physiology [6-10]. The rotational movement in myocardial torsion and untwisting is caused by the helical disposition of the myocardial fibers already described by Torrent Guasp[11-12]. This movement constitutes an important aspect of ventricular biomechanics, which allow the high pressures generated to be homogeneously distributed along the myocardial wall [11-15].

Deformation parameters can be expected to be different in athlete and sedentary myocardium due to their relationship with both systolic and diastolic heart function and structure.

This study's primary aim is to compare the athlete's heart with that of sedentary individuals using a classic echocardiographic[16] approach as well as new myocardial deformation and torsion study techniques. A secondary aim is to describe the biomechanical changes of the heart associated with regular intense exercise.

Methods

Two groups were studied: the athlete group and a control group of sedentary individuals. The athlete group was comprised of healthy, male long distance runners with a training program of more than 40km per week for at least the last three years, between 20 and 55 years of age. Exclusion criteria were cardiovascular or metabolic disorders, cardiovascular risk factors or any pharmacological treatment. The control group consisted of healthy, sedentary individuals of similar age. Sedentary was defined as a type of lifestyle with no or very irregular physical activity that includes a majority of time sitting or resting.

Study inclusion was performed by clinical history, physical examination, blood pressure measurement and a 12 lead-ECG. A code number was randomly assigned to each participant. Echocardiograms were performed and later interpreted off-line without knowledge to the interpreter as to which study group the subject belonged. Thereby, the study was blind to the investigator interpreting the echocardiograms.

Thirty-eight athletes and thirty sedentary controls were included.

Standard transthoracic echocardiography was performed according to the guidelines of the American Society of Echocardiography and the European Society of Echocardiography[16], on Vivid 7 Dimension GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin. The images were digitally stored and analyzed off-line (EchoPac PC, GE Vingmed). The filters were set to exclude high-frequency signals and the Nyquist limit was adjusted to a range of 10 to 15 cm/s. Gain and sample volume were minimized to obtain clear tissue signal. TDI Doppler was used to measure the early diastolic velocity (E') of the mitral annulus at septal and lateral level.

The frame rate for TDI measurements was >100/s. For 2 dimensional (2D) and 2D strain analysis, we used frame rates of 70/s to 90/s. Transmitral pw-Doppler inflow was measured to obtain E peak, A peak, and E/A ratio. The E deceleration time (DT) was derived from the transmitral pw-Doppler inflow at the tips of the mitral leaflets. E' peak and A' peak were measured at the lateral and septal mitral anulus.

TDI measurements were assessed in the apical 4-chamber view. 2D strain variables were measured in the parasternal short-axis at basal, medium and apical levels and apical 4-chamber and 2-chamber views. For 2D and TDI measurements, 3 beats were stored and analyzed.

As a marker of right heart function, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured.

Measurement of myocardial deformation parameters (strain imaging) by speckle tracking was done off-line using the EchoPac Dimension 06 at B, M and Ap level in the short axis view as well as from apical 4 and 2 chambers view. Longitudinal, radial and circunferential strain and strain rate were analyzed as well as rotation and untwisting. The initial yellow point was adjusted to the beginning of the QRS. Torsion was defined as the net difference between Rot Ap and Rot B (**Table I**). In the apical four-chamber view, the endocardium of the right ventricle (RV) was manually drawn in end-systole thereafter the endocardial borders were automatically tracked throughout the cardiac cycle. Once approved by the reading analyst, the software displayed longitudinal strain and strain rate for the respective segments and the global longitudinal strain and strain rate. (**Figure 3**).

Statistical analysis

All numeric variables were expressed as mean ± Standard Deviation (SD). Statistical and power analyses were performed using IBM SPSS 15 Statistics software. The comparisons among athletes and controls were performed

Table I: Myocardial deformation parameters analyzed.

	Basal	Medium	Apical
Short axis	Rot, T-Rot, UT, T-UT, S cir, SR cir, S rd, SR rd	S rd, SR syst. rd, SR dias rd.	Rot, T-Rot, UT, T-UT, S cir, SR cir, S rd, SR rd

Rot: Rotation, T-Rot: Rotation time, UT: Untwisting, T-UT: Time to untwisting, S cir: Circunferential strain, SRcir: Circunferential strain rate, S rd: Radial strain, SR rd: Radial strain rate.

	4C	2C	RV
Apical	S long, SR syst. Long, SR dias. Long.	S long, SR syst. Long, SR dias. Long.	S long, SR syst. Long, SR dias. Long.

S long: Longitudinal strain, SR syst. Long: Longitudinal systolic strain rate, SR dias. Long: Longitudinal diastolic strain rate.

Table II: Baseline characteristics of study participants.

	Athletes n=38	Controls n=30	p
Age	**42±8**	**40±7**	**ns**
BSA m²	1.8±0.14	1.97±0.14	0.0001
BPs mmHg	128±12	129±10	ns
BPd mmHg	77±9	79±8	ns
ST mm	8.9±2.2	8,6±2,0	ns
PWT mm	8.4±1.4	8.5±1.7	ns
LV mass g	199±39	172±48	0.01
LVEDD mm	53±5	51±5	ns
LVESD mm	33±6	33±4	ns
EF (Teicholz)	67±8	65±7	ns
HR bpm	52±9	68±10	0.0001
Weight (Kg)	67.8±8	79.4±10	0.0001
ILV mass g/m²	110±21	87±20	0.0001
LVOT mm	22±1.6	22±1.6	ns
TAPSE mm	23±3	21±3	0.0015
RVTD mm	37±7	33±6	0.01
LLVD mm	87±9	82±11	0.056
EF (S)	64±7	60±7	0.02
LVSVI ml/m²	30±9	23±7	0.0005
LVDVI ml/m²	82.7±17	57.0±13	0.0001
LAVIml/m²	34.5±9	21.4±7	0.0001

BSA: Body surface area, BPs: Systolic blood presure, BPd: Diastolic blood presure, ST: Septal thickness, PWT: Posterior wall thickness, LVEDD: Left ventricular end diastolic dimension, LVESD: Left ventricular end systolic dimension, EF(s): Ejection fraction (Simpson's). LAVI: Left atrial volume index, LVDVI: Left ventricle diastolic volume index, LVSVI: Left ventricle systolic volume index, LLVD: Longitudinal left ventricular dimension. ILV mass: Indexed left ventricular mass, LVOT: Left ventricle outflow tract, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, RVTD: Right ventricle transverse dimension.

using Student's unpaired t-test. The correlation analysis was performed using Pearson's coefficient. Multivariate analysis was conducted by logistic regression method.

Results

No differences were found in general baseline characteristics (age, blood pressure) between the two groups. No differences were found in left ventricular diameter and myocardial thickness but indexed left atrial and ventricular volumes and ventricular mass were greater in athletes. Ejection fraction calculated by Simpson's method was higher in athletes. All were statistically significant (p <0,05). (**Table II**).

Doppler hemodynamic parameters are represented in **Table III**. No statistically significant differences were found except in heart rate and derivated parameters such as E wave, E/A and LV outflow tract TVI (time velocity integral).

Myocardial deformation parameter analysis revealed that longitudinal strain from 4 and 2 chamber view was higher in the athlete's group (21.2±3.1% vs 19.6±2.7%), as well as circunferential strain at B level (16.6±5.1% vs 13.1±4.8% p=0.005). In contrast, radial strain rate at M level was lower in the athlete group (1.64±0.43s vs 1.98±0.69s p=0.01).

Basal rotation was higher in athletes (6.0±2.8º vs 4.3±2.3º p=0.007) and UT B was higher in athletes without reaching statistical significance. (70± 22 vs 52± 18 g/s p=0.06). At apical level no differences were found. Myocardial torsion was greater in the athlete group at the

expense of Rot B (19.7±7.2 º vs 15.8±7.3º p=0.03). (**Table IV**)

RV diameters were larger in the athlete group (37±7mm vs 33±6mm, p=0.01). Statistically significant differences were found in right heart function parameters. TAPSE was higher in the athlete's group (23±3mm vs 21±3mm, p=0.002) as well as longitudinal strain (24.0±3.4% vs 21.3±5.4%, p=0.006). No differences were found in RV systolic and diastolic strain rate. (**Table V**)

Ventricular torsion analysis showed a positive correlation with ejection fraction, circunferential strain at basal (R: 0,41, p=0.01) and apical level (R: 0,77, p=0.0001) as well as circunferential strain rate at apical level (R: 0,83 , p=0.0001).

Multivariate logistic regression analysis showed indexed volumes, circumferential basal strain and body surface area as independent variables (**Table VI**).

Discussion

The results of the present study evidence morphological and functional differences in the athlete's heart. Morphological adaptations have been described previously: higher ventricular and atrial volumes and ventricular mass in athlete's heart as well as greater ejection fraction measured by Simpson's method[17-20]. The main findings of the present study are the differences in deformation parameters, greater in longitudinal and circumferential strain but lower in radial strain rate in the athlete group as compared with sedentary controls. These deformation parameter changes in the athlete's heart could represent an increased ventricular efficiency as well as increased myocardial contractile reserve. Contrary to other findings[19], myocardial torsion/untwisting was greater in the athlete's heart, which is congruent with the higher circumferential strain and reinforces the idea of a greater intrinsic contractility and greater global myocardial functionality of the athlete's heart. The lower radial strain found at rest might be explained by the need for less transverse deformation to reach adequate levels of cardiovascular function in the athlete's heart. The trained heart will have this reserve in radial deformation that can be utilized during exercise. The athlete's heart will have the possibility to improve and optimize LV function during exercise by incrementing radial deformation. Differences in apical rotation were probably not statistically significant due to a methodological-technical difficulty during the echocardiographic study to identify the true apex in the parasternal short axis view. Analyzing deformation parameters in short axis views that might have been medially displaced and falsely interpreted as true apex could have influenced the rotation results. LV Torsion was measurable in every subject but we estimate that in about 15% of the studies we weren't able to reach the true apex. Contrary to what was expected when analyzing diastolic function parameters, no differences were found in mitral annulus velocity, which suggests a similar grade of relaxation at rest, although different results might be found during exercise. On the other hand, longitudinal diastolic strain rate was higher among athletes, representing higher velocities to baseline length recovery indicative of better relaxation. In the multivariate analysis, circumferential strain at basal level is an independent variable not related to athletes' higher left ventricular volume index. Left ventricular Torsion has a relation with basal circumferential strain. Both were higher in athletes and it is possible that are not related to the higher cardiac cavities volumes.

This study shows that physical exercise not only affects the left ventricle. Statistically significant differences were

Figure 1: Left ventricle longitudinal strain and strain rate from apical 4 chamber view.

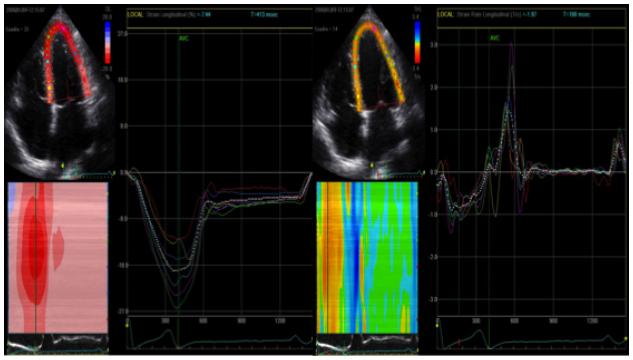


Figure 2: Left ventricle apical and basal rotation. Basal and apical circunferential strain and strain rate.

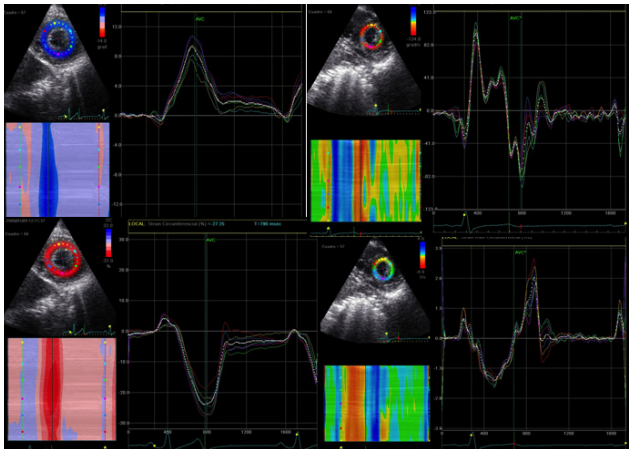
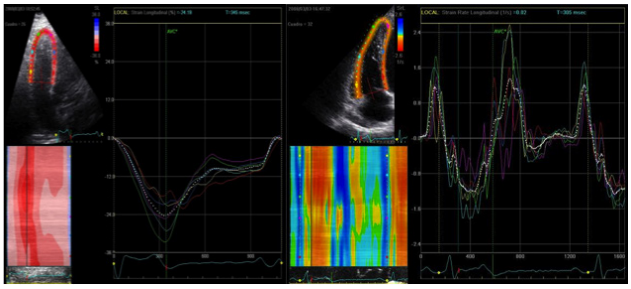


Figure 3: Right ventricle longitudinal strain and strain rate from apical 4 chamber view.



found in right heart size, function parameters (TAPSE) and RV deformation parameters in the athlete group. Physical exercise also affects the right heart producing increased size, systolic function and longitudinal deformation, which contribute to the athlete's heart better efficiency at rest and probably during exercise[20].

Table III: Results hemodynamic/Doppler parameters.

	Athletes	Controls	p
E cm/s	74±13	65±13	0.006
A cm/s	48±12	49±11	ns
E/A	1.6±0.4	1.4±0.3	0.01
DT ms	168±37	185±49	ns
IVRT ms	102±24	96±11	ns
LVOT TVI cm	23.8±3	18.9±3	0.0001
C.I. L/min/m²	2.6±0.6	2.4±0.5	ns
Eam cm/s	9.7±2.0	9.5±2.0	ns
Eal cm/s	14.2±2.7	13.2±2.9	ns
Eap cm/s	11.9±2.2	11.3±2.3	ns
VpE cm/s	84±51	72±48	ns
PVs cm/s	57±12	54±13	ns
PVd cm/s	50±9	46±10	ns
S/D vp	1.2±0.3	1.2±0.3	ns
PVa cm/s	25±6	26±5	ns
E/Eap	6.3±1.3	5.9±1.3	ns

DT: Deceleration time. IVTR: Isovolumic relaxation time. LVOT TVI: Left ventricular outflow tract time velocity integral. C.I.: Cardiac index. Eap: Mean value of medial and lateral mitral annulus velocity. VpE: Mitral inflow propagation velocity. Eam: Medial mitral annulus veocity. Eal: Lateral mitral annulus velocity. PVs: Pulmonary vein systolic velocity. PVd: Pulmonary vein diastolic velocity. PVa: Pulmonary vein atrial flow reversal velocity.

Table IV: Myocardial deformation parameters.

	Athletes	Controls	p
B Rot º	6.0±2.8	4.3±2.3	0.007
A Rot º	13.7±7.3	11.5±6,4	ns
B UT º/s	70±22	52±18	0.06
A UT º/s	88±43	89±46	ns
B cir S %	16.6±5.1	13.1±4.8	0.005
TOR º	19.7±7.2	15.8±7.3	0.03
SR sys M /s	1.64±0.43	1.98±0.69	0.015
Long S 4c %	20.5±3.1	19.1±2.6	0.05
SR dias lon4c /s	1.49±0.25	1.32±0.32	0.02
Long S 2c %	21.9±3.1	20.1±2.8	0.02
SR dias long2c /s	1.53±0.27	1.33±0.32	0.006
RV LS %	24.0±3.4	21.3±5.4	0.01

BRot: Basal rotation, ARot: Apical rotation, BUT: Basal untwisting , AUT: Apical untwisting, BcirS: Basal circunferential strain, TOR: Torsion, SR sys M: Medial systolic strain rate, LongS 4c: Longitudinal strain four chambers view, SR dias lon4c: Longitudinal strain rate four chambers view, Long S 2c: Longitudinal strain two chambers view, SR dias long 2c: Longitudinal diastolic strain rate two chambers view, RV LS: Right ventricle longitudinal strain.

Table V: Right ventricle study.

	RVTD	TAPSE	RVLS	RVsysSR	RVdiasSR
Athletes	37 ±7 mm	23±3mm	24.0±3.4%	1.20±0.25 /s	1.33±0.2 /s
Control	33 ±6 mm	21±3mm	21.3±5.4%	1.17±0.25 /s	1.25±0.3 /s
	P=0.01	P=0.002	P=0.006	ns	ns

RVTD: Right ventricle transverse dimension. RVLS: Right ventricular longitudinal strain. RVsysSR: Right ventricular longitudinal systolic strain rate. RVdiasSR: Right ventricular longitudinal diastolic strain rate.

Table V: Right ventricle study.

	RVTD	TAPSE	RVLS	RVsysSR	RVdiasSR
Athletes	37 ±7 mm	23±3mm	24.0±3.4%	1.20±0.25 /s	1.33±0.2 /s
Control	33 ±6 mm	21±3mm	21.3±5.4%	1.17±0.25 /s	1.25±0.3 /s
	P=0.01	P=0.002	P=0.006	ns	ns

RVTD: Right ventricle transverse dimension. RVLS: Right ventricular longitudinal strain. RVsysSR: Right ventricular longitudinal systolic strain rate. RVdiasSR: Right ventricular longitudinal diastolic strain rate.

Table VI: Multivariate analysis.

		'p'	OR	CI 95,0% for OR	
				Inferior	Superior
	IN_LVIDd	0.047	1.095	1.001	1.198
	St_circ_B	0.054	1.169	0.998	1.370
	LAVI	0.024	1.153	1.019	1.305
	BSA	0.040	0.002	0.000	0.762

IN_LVIDd: Indexed left ventricular end-diastolic internal diameter. St_circ_B: Circunferential strain at basal level. LAVI: Left atrial volume index. BSA:Body surface area.

References

1. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med.* 1999,130:23-31.

2. Abernethy WB, Choo JK, Hutter AM. Echocardiographic characteristics of professional football players. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:280-4.

3. Pluim BM, Zwinderman AH, Van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000,101:336-44.

4. Rawlins J, Bhan A, Sarma S. Left ventricular hypertrophy in athletes. *European Journal of Echocardiography*. 2009,10: 350-356.

5. Ghorayeb N, Batlouni M, Pinto IM, Dioguardi GS. Left ventricular hypertrophy of athletes: adaptative physiologic response of the heart. *Arq Bras Cardiol*. 2005,85:191-7.

6. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography.Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000, 102:1158-1164.

7. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, Laffite S. Global and regional myocardial function quantification by two dimensional strain. *J Am Coll Cardio*l. 2006, 47:1175-1181

8. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005,112:3149-56.

9. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, Garcia MJ, Greenberg NL, Thomas JD. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation*. 2006,113:2524-33.

10. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryzak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005,45:2034-41.

11. Torrent-Guasp F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 1980,33:265-87.

12. Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 1998, 51:91-102.

13. Buckberg G, Coghlan H, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. V. Anatomic and physiologic considerations in the healthy and failing heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001,13:358-85.

14. Taber LA, Yang M, Podszus WW. Mechanics of ventricular torsion. *J Biomech.* 1996,29:745-52.

15. Notomi Y, Srinath G, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Beachler L, Howell K, Oryzak SJ, Deserranno DG, Freed AD, Greenberg NL, Younoszai A, Thomas JD. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation*. 2006,113:2534-41.

16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005,18:1440-63.

17. Pellica A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Inter Med* 1999, 130:23-31.

18. George K, Shave R, Oxborough D, Cable T, Dawson E, artis N, Gaze D, Hew-Butler T, Sharwood K, Noakes T. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. *Eur J Echocardiogr* 2009,10:238-43.

19. Zócalo Y, Guevara E, Bia D, Guiacche E, Pessana F, Peidron R, Armentano RL. La reducción en el nivel y la velocidad de la torsión ventricular puede asociarse a incremento en la eficiencia ventricular izquierda: evaluación mediante ecografía speckle-tracking. *Rev Esp Cardiol*. 2008,61(7):705-13.

20. Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, Mercuri R, Innocenti G, Galanti G. Real-time evaluation of longitudinal peak systolic strain (speckle tracking measurement) in left and right ventricles of athletes. *Cardiovascular Ultrasound* 2009, 7:17.

21. Jensen-Urstad M, Bouvier F, Nejat M, Saltin B, Brodin LA. Left ventricular function in endurance runners during exercise. *Acta Physiol Scand.* 1998,164:167-72.

22. Neilan TG, Danita MY, Douglas PS, Marshall JE, Halpern EF, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. *European heart Journal* 2006, 27:1079-1084.

eISSN 2255-0569

ORIGINAL

Influencia del medio ambiente laboral en los valores de diferentes parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular

Influence of the work environment in the values of different parameters related to the cardiovascular risk

María Gil Llinás[1], Eduardo Tejedo Benedicto[2], Beatriz Garcés García[3].

1. Enfermera del Trabajo. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Son Llatzer.
2. Médico del Trabajo. Sociedad de Prevención de Mutua Balear PREVIS S.L. Ibiza.
3. Técnico Superior Prevención Riesgo Laborales. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital de Manacor.

Correspondencia
María Gil Llinás
Servicio de Salud Laboral Hospital Son Llàtzer.
Ctra. Manacor - Km 4 · 07198 Palma de Mallorca
Tel.: 871 202 276
e-mail: mgil@hsll.es

Recibido: 23 – IX – 2013
Aceptado: 10 – XII - 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.31

Resumen

Introducción: El efecto de los contaminantes medioambientales sobre la salud es conocido desde hace mucho tiempo, tanto a nivel pulmonar como cardiovascular. En este trabajo se intenta valorar la relación entre ambientes laborales potencialmente tóxicos y el riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular en un periodo determinado.
Material y métodos: Se estudian 3000 personas que trabajan en ambientes laborales potencialmente nocivos para la salud o no. Los parámetros de riesgo cardiovascular analizados son: índices aterogénicos (colesterol total/HDL y LDL/HDL), riesgo cardiovascular mediante los modelos REGICOR, DORICA y SCORE, edad del corazón, síndrome metabólico según los modelos ATPIII modificado e IDF y riesgo de diabetes tipo 2 mediante el modelo Qdscore.
Resultados: Las personas que trabajan en ambientes laborales potencialmente tóxicos presentan valores de riesgo cardiovascular superiores en casi todos los parámetros analizados.
Discusión: Según estos resultados se deberían plantear actividades de promoción de la salud cardiovascular, principalmente en el colectivo de trabajadores del sector industrial.

Palabras clave: Riesgo cardiovascular, salud laboral, medio ambiente laboral, exposición

Abstract

Introduction: The effect of environmental pollutants on health has been known for a long time, both lungs and cardiovascular. This paper attempts to assess the relationship between potentially toxic work environments and the risk of cardiovascular disease in a given period.
Material and methods: 3000 people were studied who work in potentially hazardous work environments in health or not. The cardiovascular risk parameters analyzed are: atherogenic index (total / HDL cholesterol and LDL/HDL), cardiovascular risk through REGICOR, DORICA and SCORE models, age of the heart, metabolic syndrome according to ATPIII and IDF the modified models and risk of diabetes type 2 by Qdscore model.
Results: People who work in potentially toxic work environments have higher values for cardiovascular risk in almost all analyzed parameters.
Discussion: According to these results, promotion activities should be raised about cardiovascular health, mainly in the group of workers in the industrial sector.

Keywords: Cardiovascular risk, occupational health, work environment, exposition

Introducción

Cuando respiramos inhalamos los gases, vapores y partículas que se encuentran en el aire. La composición de las partículas que hay en suspensión puede ser una mezcla muy diversa. Por este motivo se clasifican según su medida y según como se comportan al respirar, más que según su contenido.

Los agentes contaminantes ambientales son un conjunto de elementos líquidos, gaseosos y partículas en suspensión que cambian de tamaño y composición química de forma continua.

Las partículas en suspensión que están presentes en el

aire pueden llegar a ocasionar efectos negativos sobre la salud. Esta situación se ha demostrado tanto con partículas finas como con las gruesas. Las partículas afectan principalmente al aparato respiratorio y al sistema cardiovascular.

Las partículas ultrafinas probablemente son capaces de causar más problemas que las partículas más grandes y pueden comportar riesgo de morir por enfermedad isquémica del corazón o arritmia letal. Parece que los pulmones dejan pasar fácilmente estas partículas del aire inspirado hasta la sangre.

El efecto de los agentes contaminantes atmosféricos o ambientales sobre la salud es conocido desde principios del siglo XX. Ejemplos de ello son los elevados picos de mortalidad descritos en Bélgica y en Londres coincidiendo con unas elevadísimas tasas de contaminación atmosférica en los años 1930 y 1952 respectivamente.[1,2]

Aunque desde hace muchos años se conoce la relación de los contaminantes ambientales con la patología respiratoria, el reconocimiento que la contaminación también produce un efecto sobre las enfermedades cardiovasculares ha sido posterior. Ostro[3] y Sanhueza,[4] a fines de los 90, en la cuenca de la ciudad de Santiago de Chile comprobaron que las altas concentraciones diarias de partículas grandes (PM 10), se asociaban no sólo a incrementos de la morbimortalidad respiratoria sino también cardiovascular. Otros autores han comunicado una mayor frecuencia de hospitalizaciones y muertes de origen cardiovascular durante los períodos de elevada concentración de partículas contaminantes, como ocurre en el invierno.[5-7]

Asimismo, varios trabajos han demostrado la asociación entre la presencia de niveles altos de contaminación atmosférica y el aumento de la incidencia y de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares.[8-9]

Los estudios de series temporales que analizan la asociación a corto plazo entre contaminación atmosférica y morbilidad circulatoria se resumen en la **figura 1**. En total son 36 estudios que incluyen investigaciones realizadas en 58 ciudades o áreas metropolitanas, fundamentalmente en Norteamérica (27 ciudades estadounidenses y 12 canadienses) y Europa (17 ciudades). Los períodos analizados son de 1981 a 1999.

Fisiopatología de la alteración cardiovascular relacionada con la contaminación ambiental

Respecto a la fisiopatología de la alteración cardiovascular ocasionada por las partículas ambientales, se han postulado como mecanismos posibles, por un lado, la inflamación sistémica endotelial producida por el paso a través de los alvéolos pulmonares de las partículas diñinas, provocando inflamación y estimulación de factores protrombóticos, como ha postulado Jalil en Santiago en pacientes coronarios y por otro, un desequilibrio del sistema autonómico.[10-11]

La mayoría de estudios que relacionan la contaminación del ambiente con problemas cardiovasculares se centran en la contaminación atmosférica y en su relación con enfermedades cardiovasculares ya establecidas. El objetivo de este trabajo es valorar si existe o no relación entre la presencia o no de contaminantes en el ambiente laboral y el riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular en un periodo determinado. Se parte de la hipótesis de que en los trabajos de la industria pueden existir contaminantes ambientales potencialmente perjudiciales para la salud.

Material y métodos

Los resultados que hemos obtenido, parten de un diseño de estudio observacional y transversal en el cual se determina el riesgo cardiovascular, empleando para ello diferentes instrumentos de medida, en un colectivo de personas con una edad comprendida entre los 20 y 65 años y que trabajan en ambientes laborales con y sin contaminantes ambientales potencialmente nocivos para la salud. La población se seleccionó de forma aleatoria entre las personas que acudían a los reconocimientos médicos obligatorios de las empresas de manera que se elimina el posible sesgo de selección de la muestra.

Las diferentes mediciones se realizaron entre enero de 2011 y diciembre de 2012.

Protocolo de trabajo

En las distintas unidades participantes se informó a cada persona de las características y objetivos del estudio y se solicitó el consentimiento informado. Se solicita autorización a los trabajadores para la utilización con fines epidemiológicos de los mismos y se requiere de la autorización de los Comités de Seguridad y Salud de las empresas, tal y como marca la legislación vigente en prevención de riesgos laborales.

Determinación de variables analíticas, clínicas, antropométricas y socio demográficas

Tras la aceptación se procedió a realizar una anamnesis que incluía: antecedentes personales y familiares, tratamientos seguidos, datos laborales y recogida de datos antropométricos y hábitos saludables (ejercicio físico, alimentación, consumo de alcohol y tabaco).

La presión arterial se determina tras un periodo de reposo de unos 10 minutos en decúbito supino empleando un esfigmomanómetro automático OMRON M3 calibrado, se realizan tres determinaciones y se calcula el valor medio.

Figura 1: Estudios que analizan la asociación entre contaminación atmosférica y morbilidad cardiovascular

Autores	Lugar/período de estudio	Contaminantes analizados	Indicadores de morbilidad cardiovascular	Análisis[a]	Asociaciones significativas[b]
Morris et al	7 ciudades EE.UU., 1986-1989	SO_2, CO, NO_2, O_3	IC	RBN	CO
Schwartz et al	Detroit, 1986-1989	PM_{10}, SO_2, CO, O_3	ISQCAR, IC, ARR	RP, GAM	ISQCAR: PM_{10}, SO_2, CO IC: PM_{10}, CO/ARR: NS
Burnett et al	Región de Ontario, 1983-1988	$SO4^{2-}$, O_3	CARc, ISQCARc, IC, ARR	RP	CAR: SO^{42-}/ISQCAR: $SO4^{2-}$ IC: $SO4^{2-}$/ARR: NS
Pantazopoulo et al	Área metropolitana de Atenas, 1988	HN, NO_2, CO	CAR	RLM	HN, NO_2, C
Pönka et al	Helsinki, 1987-1989	TSP, SO_2, CO, NO_2, NO, O_3	ISQCAR, CBV	RP	ISQCAR: NO, O_3/CBV: NO_2
Burnett et al	10 ciudades canadienses, 1981-1991	SO_2, CO, NO_2, O_3, CoH	IC	RP. Metaanálisis	SO_2, CO, NO_2, O_3, CoH
Wordley et al	Birminghan (Reino Unido), 1992-1994	PM_{10}	CIRC[c], CAR[c], CBV[c]	RLM	CIRC: NS/CAR: NS/CBV: PM_{10}
Medina et al	París, 1991-1995	HN, PM_{13}, SO_2, NO_2, O_3	Avisos domiciliarios CV	RP, GAM	PM_{13}, SO_2, NO_2, O_3
Poloniecki et al	Londres, 1987-1994	HN, SO_2, CO, NO_2	CIRC, CBV, IAM, IC, ARR	RP	CIRC: HN, SO_2, NO_2, CO IAM: HN, SO_2, NO_2, CO CBV: NS/IC: NS/ARR: NS
Schwartz	Tucson, 1988- 1990	PM_{10}, SO_2, CO, NO_2, O_3	CV	RP, GAM	PM_{10}, CO
Burnett et al	Toronto, 1992-1994 (veranos)	PM_{10}, $PM_{2'5}$, SO_2, CO, NO_2, O_3, CoH	CAR	RP, GAM	PM_{10}, SO_2, CO, NO_2, O_3, CoH
Yang et al	Reno-Sparks, Nevada, 1989-1994	CO	CIRC, ISQCAR	ARIMA	CIRC: CO/ISQCAR: CO
Morris et al	Chicago, 1986-1989	PM_{10}, SO_2, CO, NO_2, O_3	IC	RBN, GAM	PM_{10}, SO_2, CO, NO_2
Morgan et al	Sydney, 1990-1994	PM_{10}, NO_2, O_3	CAR	RP	PM_{10}, NO_2
Prescott et al	Edimburgo, 1992-1995	HN, PM_{10}, SO_2, CO, NO_2, O_3	CIRC[c]	RP	PM_{10},O_3 (RR<1)
Schwartz	8 condados de EE.UU., 1988-1990	PM10, SO2, CO	CV	RP, GAM. Metaanálisis	PM10, CO
Atkinson et al	Londres, 1992-1994	HN, PM_{10}, SO_2, CO, NO_2, O_3	CIRC, ISQCAR	RP	CIRC: HN, PM_{10}, SO_2, CO, NO_2, O_3
Burnett et al	Toronto, 1980-1994	PM_{10}, $PM_{2'5}$, SO_2, NO_2, CO, O_3	ISQCAR, CBV, IC, ARR	RP, GAM	ISQCAR: SO_2, NO_2/CBV: NS IC: CO, NO_2/ARR: CO
Wong et al	Hong Kong, 1994-1997	PM_{10}, SO_2, NO_2, O_3	CIRC, ISQCAR, CBV	RP	CIRC: PM_{10}, SO_2, NO_2, O_3 ISQCAR: NS/CBV: NS
Díaz et al	Madrid, 1994-1996	TSP, SO_2, Nox, O_3	Urgencias CV	ARIMA	SO_2, O_3
Zanobetti et al	10 ciudades de EE.UU., 1986-1994	PM_{10}	CV	RP, GAM. Metaanálisis	PM10
Hautemanière et al	Rouen (Francia), 1990-1997	PM_{13}, SO_2, NO_2	Emergencias prehospitalarias	RP	SO_2, NO_2
Stieb et al	Saint John (Canadá), 1992-1996	PM_{10}, SO_2, NO_2, CO	Visitas urgencias CAR	RP, GAM	PM_{10}, SO_2, O_3, NO_2 (RR < 1)
Tolbert et al	Condado de Atlanta, 1993-2000	PM_{10}, $PM_{2'5}$, SO_2, NO_2, O_3, CO	Visitas a urgencias CV	RP, GAM	CO
Zanobetti et al	Chicago, 1988-1994	PM_{10}	CV	RP, GAM	PM_{10}
Moolgavkar	3 condados de EE.UU., 1987-1995	PM_{10}, SO_2, NO_2, O_3, CO	CV, CBV[c]	RP, GAM	CV: PM_{10}, SO_2, NO_2, CO CBV: NO_2, SO_2, PM_{10}
Linn et al	Los Ángeles, 1992-1995	PM_{10}, CO, NO_2, O_3	CVc, CBVc (GRD)	RP, GAM	CV: PM_{10}, CO, NO_2 /CBV: NS
Michelozzi et al	Roma, 1995-1997	PTS, SO_2, NO_2, CO	CV, ISQCAR	RP, GAM	CV: PTS, SO_2, NO_2, CO ISQCAR: PTS, SO_2, NO_2, CO
Lipmann et al	Detroit, 1992-1994	PM_{10}, $PM_{2.5}$, H+, $SO4^{2-}$, SO_2, CO, NO_2, O_3	ISQCAR, IC, ARR, CBV[c] CBV[c]	RP, GAM	ISQCAR: PM_{10}/IC: PM_{10}, $PM_{2.5}$, SO_2, $SO4^{2-}$, O_3/ARR: NS/CBV: NS
Samet et al	14 ciudades de EE.UU., 1985- 1994	PM_{10}	CV	Modelos logarítm. lineales, GAM. Metaanálisis	PM_{10}
Gwynn et al	Buffalo-Rochester, 1988-1990	PM_{10}, SO_2, CO, NO_2, O_3, H+, $SO4^{2-}$	CIRC[c]	RP, GAM	NS
Ellstein et al	Estrasburgo, 1984-1989	PM_{13}, SO_2, CO, NO, NO_2, O_3	IAM (registro MONICA)	RP, GAM	NO,O_3(cal)
Schwartz	Chicago, 1988-1993	PM_{10}	CV	RP, GAM	PM_{10}
Ballester et al	Valencia, 1994-1996	HN, SO_2, NO_2, O_3, CO	CIRC, CAR, CBV	RP	CIRC: SO_2, HN (cal), CO (cal) CAR: SO_2, HN (cal), CO (cal) CBV: NO_2, CO (cal)
Grupo MISA	7 ciudades italianas, 1995-1999	PM_{10}, SO_2, NO_2, CO, O_3	CV	RP, GAM. Metaanálisis	PM_{10}, SO_2, NO_2, CO

Tomado de: Gac Sanit 2002; 16 (Supl 2): 12-28

[a]GAM: modelos aditivos generalizados: RP: regresión de Poisson; RLM: regresión lineal múltiple; RBN: regresión binomial negativa.
[b]Causas y contaminantes entre los que se encontró una asociación estadísticamente significativa; RR < 1: asociación negativa significativa. NS: asociación no significa- tiva.; cal: asociación significativa en la época cálida del año.
[c]Las categorías diagnósticas no coinciden exactamente con las descritas en la tabla 1; GRD: grupos relacionados con el diagnóstico.

La extracción de sangre se realizó en la misma sesión y en el mismo lugar, tras un ayuno nocturno de 12 horas. Las muestras se remitieron al laboratorio de referencia y se procesaron en un máximo de 48-72 horas, conservándolas a -20ºC. El colesterol total y los triglicéridos se determinaron por métodos enzimáticos automatizados, el cHDL se determinó por precipitación con dextranosulfato Cl_2Mg, el cLDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald et al (siempre que los triglicéridos fueron inferiores a 400 mg/dl) y la glucosa por un método enzimático.

Para determinar los diferentes parámetros antropométricos se siguen las recomendaciones internacionales. La altura y peso se determinaron mediante báscula-tallímetro SECA 700. Para definir la escala de peso utilizaremos los criterios de la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad). En lo relativo al IMC se considera bajo peso por debajo de 18,5 kg/m^2, normo peso entre 18,5 y 24,9 kg/m^2, sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m^2 y obesidad a partir de 30kg/m^2. El IMC se obtiene mediante el índice de Quetelet.

El perímetro de cintura abdominal se calculó con una cinta métrica colocada paralela al suelo a nivel de la última costilla flotante, es decir, se mide el contorno del talle natural tomado entre la parte superior del hueso de la cadera (crestas ilíacas) y la costilla inferior, medido durante la respiración normal con el sujeto de pie y con el abdomen relajado.

La actividad física se determina mediante el cuestionario internacional de actividad física IPAQ abreviado. La alimentación cardiosaludable se valora con el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea que consta de 14 item considerándose dieta cardiosaludable cuando se obtiene una respuesta afirmativa a al menos nueve preguntas.

Para valorar el consumo de alcohol se emplea un cuestionario elaborado por los autores en el que se recoge el patrón de consumo y el tipo de bebida que se ha consumido en el último mes, a partir de estos datos se calculan los gramos de alcohol y las Unidades de Bebida Estándar (UBE) que, en España equivalen a 10g de alcohol puro.

Para valorar el consumo de alcohol se calculan los gramos de alcohol mediante la fórmula:

Gramos de alcohol = (graduación x cc de bebida x 0,8)/ 100

A partir de ellos se calculan las Unidades de Bebida Estándar (UBE) que equivalen a 10 g de alcohol puro. La clasificación empleada para determinar el tipo de consumidor es la de la Socidrogalcohol. En ella se consideran bebedores de bajo riesgo aquellos que consumen menos de 14 UBE a la semana en mujeres y menos de 21 en hombres, bebedores de riesgo cuando el consumo está entre 14 y 21 UBE a la semana en mujeres y 21 y 35 en hombres y finalmente bebedor abusivo si el consumo supera las 21 UBE a la semana en mujeres y 35 a la semana en hombres.

El nivel educativo se clasifica tres grupos: a) sin estudios o con estudios primarios, b) con formación profesional o bachillerato, c) universitarios. En nuestro estudio todos los trabajadores pertenecían a los grupos a y b.

Para determinar la clase social se emplea la clasificación nacional de ocupaciones del año 2011[11] (CNO-11). Esta clasificación se encuadra dentro del marco conceptual de la Clasificación Internacional Uniforme de las Ocupaciones 2008 (CIUO-08) que fue aprobada por la Organización Internacional del Trabajo. Los criterios de clasificación utilizados son el tipo de trabajo utilizado y las competencias. Se entiende por competencias la capacidad para desempeñar las tareas inherentes a un empleo determinado, para lo cual se tienen en cuenta dos puntos de vista: el nivel y la especialización de las competencias. El objetivo de esta clasificación es garantizar el tratamiento uniforme de los datos estadísticos sobre ocupaciones en el ámbito nacional y su comparabilidad internacional y comunitaria.

Se establecen tres clases sociales: I Directores, gerentes y profesionales universitarios, II ocupaciones intermedias y trabajadores por cuenta propia y III trabajadores manuales. En nuestro estudio sólo hay trabajadores de las clases II y III. La clasificación CON-11 se puede consultar en: http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t40/cno11&file=inebase

Determinación de parámetros de riesgo cardiovascular

A) Índices aterogénicos

Para realizar una valoración rápida y sencilla del riesgo de enfermedad cardiovascular al que está sometido un paciente en función de sus niveles lipídicos se han desarrollado los denominados índices aterogénicos. En nuestro estudio valoramos tres de ellos:

- Índice aterogénico de Castelli. Se calcula dividiendo el valor de Colesterol Total entre el valor de Colesterol HDL. La catalogación es la siguiente:

	Hombres	Mujeres
Riesgo bajo	Inferior a 5 %	Inferior a 4,5 %
Riesgo moderado	5 – 9 %	4,5 – 7%
Riesgo alto	Superior a 9%	Superior a 7%

- Índice aterogénico de Kannel. Se calcula dividiendo el valor de Colesterol LDL entre el valor de Colesterol HDL. Esta relación debe ser menor o igual que 3,5.

- Índice aterogénico triglicéridos/HDL. Esta relación debe ser menor o igual que 3.

B) Riesgo de diabetes tipo 2

Se emplea el modelo QDScore. Se calcula el riesgo a 10 años. El cálculo se realiza a través de una herramienta validada y disponible en: http://www.qdscore.org/.

Los parámetros necesarios son edad (a partir de los 25 años), sexo, raza, altura, peso, antecedentes familiares de diabetes, consumo de fármacos (antihipertensivos o corticoides), antecedentes personales de problemas cardiovasculares y consumo de tabaco. La herramienta da el porcentaje real de riesgo, el porcentaje de riesgo normal que correspondería a una persona del mismo sexo, edad y raza y finalmente el cociente entre ambos que es el riesgo relativo.

C) Riesgo cardiovascular

Empleamos cuatro herramientas:

1. Framingham adaptada a población española (REGICOR).

En España, se ha calibrado la ecuación de Framingham-Wilson[12] en la población de Girona con una metodología validada[13], y se ha obtenido la escala de REGICOR[14-15]. Mide el riesgo de sufrir un evento cardiovascular (mortal o no) en 10 años. Se calcula en personas a partir de 35 años. Las variables necesarias para el cálculo del riesgo con REGICOR son: edad, sexo, colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad [cHDL], presión arterial sistólica [PAS], presión arterial diastólica [PAD], tabaquismo y antecedente de diabetes mellitus. Se catalogan como riesgo bajo (<5%), moderado (entre 5 y 9,9%), alto (entre 10 y 14,9) y muy alto a partir de 15%.

2. DORICA

A partir de la escala Framingham, y mediante diseños transversales, se han obtenido las tablas DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular)[16]. Emplea las mismas variables que el modelo REGICOR y se puede calcular a partir de los 25 años. Se catalogan como riesgo bajo (<5%), ligero (entre 5 y 9,9%), moderado (entre 10 y 19,9), alto (entre 20 y 39,9%) y muy alto a partir de 40%.

3. SCORE

La tabla SCORE[17] determina el riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular mortal. Utiliza como variables la edad (a partir de 40 años), sexo, tensión arterial sistólica, colesterol total y consumo de tabaco. Se catalogan como riesgo bajo (<4%), moderado (entre 4 y 4,9), alto (entre 5 y 8%) y muy alto a partir de 8%.

4. Edad del corazón.

La Edad del Corazón es un concepto reciente basado en la escala de riesgo de Framingham, ha sido desarrollada por investigadores del estudio Framingham de la Universidad de Boston y se basa en los datos recogidos por D'Agostino RB et al en 2008 con el objetivo de obtener un índice de riesgo útil en atención primaria de salud[18]. Estos autores la definen como la edad que tendría una persona si mantuviéramos el riesgo cardiovascular estimado, pero con sus factores de riesgo dentro de los parámetros normales. Para algunos autores[19], el concepto de edad del corazón podría ser más fácil de comprender por los pacientes lo que podría traducirse en una mejora de la adherencia a las medidas terapéuticas recomendadas.

La edad del corazón se calcula mediante la herramienta denominada "Heart age calculator" disponible en la página web: www.heartagecalculator.com. El peso de cada uno de los parámetros analizados sobre la edad del corazón es similar al que tienen esos mismos factores en la determinación del riesgo cardiovascular según el modelo de Framingham. Los parámetros necesarios para el cálculo de la edad del corazón son los siguientes: edad (a partir de 20 años), sexo, altura (en centímetros), peso (en kilogramos), perímetro de cintura (en centímetros), antecedentes de enfermedad cardiovascular de madre o padre y edad que tenían cuando la sufrieron por primera vez, presencia o no de diabetes, consumo de tabaco (si no se fuma en la actualidad también se pregunta si se ha abandonado el consumo en el último año), valores de colesterol total y HDL colesterol y finalmente valores de presión sistólica y si se está actualmente en tratamiento antihipertensivo. Con todos estos parámetros se obtiene un valor numérico en años que hay que comparar con la edad biológica. El resultado final será el número de años "ganados", que se representa con un signo menos delante e indica que la edad del corazón es menor que la biológica, o, "perdidos" cuando la edad del corazón es superior a la biológica. La herramienta valora las diferencias con un rango que va de -20 a +20 años con la salvedad que el límite superior de edad del corazón nunca podrá superar los 80 años.

D) Síndrome metabólico

Empleamos dos modelos:

1. ATPIII modificado

Hablamos de síndrome metabólico con los criterios ATPIII modificados cuando 3 o más de los siguientes factores de riesgo están presentes:

- Circunferencia abdominal >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres.
- Nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica

- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica
- Tensión arterial sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mm Hg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL, o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

2. IDF

De acuerdo a la nueva definición de la IDF, para que una persona tenga síndrome metabólico debe tener:

- Obesidad central (definido como circunferencia de cintura ≥ 94cm para hombres caucásicos y ≥ 80cm para mujeres caucásicas, con valores étnicos específicos para otros grupos)

Más dos de los siguientes 4 factores:

- Nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica
- Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, o tratamiento específico para esta anormalidad lipídica
- Tensión arterial sistólica ≥130 o diastólica ≥85 mm Hg, o tratamiento de hipertensión previamente diagnosticada
- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L), o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó para obtener un nivel de confianza del 99%, por ello el tamaño estimado fue de 1185 trabajadores ya que el nivel de aceptación se estimó en un 95%, como finalmente este nivel fue algo superior el tamaño muestral final también fue algo mayor. La selección de la muestra se llevó a cabo mediante un muestreo aleatorio simple. En el análisis descriptivo, una vez comprobada la distribución normal mediante el método de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron el valor de la media, desviación estándar e intervalo de confianza del 95%. Para el análisis de dos variables paramétricas se usó la diferencia de medias (prueba de la t de Student). Para la comprobación de proporciones se utilizó la prueba de la chi cuadrado con un nivel de confianza del 95%. Se empleó el paquete estadístico SPSS 19.0

Resultados

Se realiza un estudio descriptivo y transversal en 3000 trabajadores elegidos de forma aleatoria con edades comprendidas entre los 20 y 65 años. 1500 (576 mujeres y 924 hombres) trabajan en la industria con ambientes laborales potencialmente contaminados, los otros 1500 (576 mujeres y 924 hombres) no trabajan en la industria y sus ambientes laborales no están potencialmente contaminados. 68 trabajadores, 35 en el grupo industrial y 33 en el no industrial, son excluidos del estudio al no aceptar participar.

Características de la muestra

Los valores de las diferentes variables clínicas, antropométricas y analíticas de los dos grupos se presentan en las **tablas I a** (mujeres) y **I b** (hombres).

En las mujeres se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de las diferentes variables, tanto clínicas como antropométricas o analíticas, entre el grupo que trabaja en ambientes industriales y el grupo que no, en todos los casos salvo talla, tensión arterial diastólica y triglicéridos. Los valores medios son superiores en el grupo de trabajadores de la industria.

Tabla I a: Valores de las variables clínicas y antropométricas en las mujeres de la muestra.

	MUJERES				
	ambiente tóxico n=576		ambiente no tóxico n=576		
	media (dt)	IC 95%	media (dt)	IC 95%	p
edad	42,7 (9,3)	41,6-43,8	42,8 (10,1)	41,5-43,9	> 0.05
talla	159,6 (6,8)	158,8-160,4	159,4 (7,1)	158,8-160,4	> 0.05
peso	68 (14,7)	66,3-69,7	63,9 (12)	62,5-65,3	< 0.05
IMC	26,7 (5,2)	26,1-27,3	25,2 (4,6)	24,7-25,7	< 0.05
p cintura	75,7 (8,5)	74,7-77,7	83,9 (12,3)	82,5-85,3	< 0.05
TAS	121,8 (17)	119,8-123,8	119,2 (14,8)	117,5-120,9	< 0.05
TAD	74,5 (10,2)	73,3-75,7	74,2 (9,3)	73,1-75,3	> 0.05
colesterol	203,9 (35,2)	199,8-208	199,9 (34,1)	196-203,8	< 0.05
HDL	51,3 (7,1)	50,5-52,1	52,9 (11,4)	49-56,8	< 0.05
LDL	135,1 (37,4)	130,8-139,4	129,7 (35,6)	125,6-133,8	< 0.05
triglicéridos	87,7 (49,3)	82,5-92,9	86,6 (37,9)	82,2-91	> 0.05
glucemia	88,5 (24,5)	85,7-91,3	82,4 (10,8)	81,1-83,7	< 0.05

En los varones el comportamiento es similar, siendo los valores superiores (con diferencias también estadísticamente significativas) en todos los casos salvo IMC, triglicéridos y glucemia.

Con el fin de valorar con mayor precisión el efecto del ambiente laboral en los parámetros de riesgo cardiovascular se homogeneizaron los dos grupos (industrial y no industrial) de manera que en ambos colectivos, y tanto en mujeres como en hombres, el porcentaje de personas de acuerdo con variables socio demográficas (nivel de estudios y clase social) y hábitos higiénico dietéticos fueran equivalentes. En las **tablas II a, II b, II a** y **III b** se observa como las prevalencias de estas variables son equivalentes.

El bajo valor de la chi cuadrado de las **tablas II a** y **II b** parece indicar que las prevalencias de los hábitos higiénicos y dietéticos de las mujeres y los hombres de ambos grupos son similares de manera que no deberían influir en las diferencias que se puedan encontrar en el valor de los parámetros de riesgo cardiovascular.

El bajo valor de la chi cuadrado de las **tablas III a** y **III b** parece indicar que las prevalencias de las variables sociodemográficas de las mujeres y los hombres de ambos grupos son similares de manera que no deberían influir en las diferencias que se puedan encontrar en el valor de los parámetros de riesgo cardiovascular.

Los valores medios globales de los diferentes parámetros relacionados con riesgo cardiovascular son superiores en el grupo de mujeres que trabajan en el sector industrial y están expuestas a un ambiente laboral potencialmente tóxico, aunque las diferencias sólo son estadísticamente significativas en el índice aterogénico

Tabla I b: Valores de las variables clínicas y antropométricas en los hombres de la muestra.

HOMBRES

	ambiente tóxico n=924		ambiente no tóxico n=924		
	media (dt)	IC 95%	media (dt)	IC 95%	p
edad	41,2 (10,3)	40,5-41,9	41,2 (10,2)	40,5-41,9	> 0.05
talla	172,8 (6,9)	172,4-173,2	173,9 (6,9)	173,5-174,3	< 0.05
peso	79,7 (13,3)	78,8-80,6	81,9 (14,4)	81-82,8	< 0.05
IMC	26,7 (4,1)	26,4-27	27 (4,2)	26,7-27,3	> 0.05
p cintura	92,9 (11)	92,2-93,6	88,3 (9,1)	87,7-88,9	< 0.05
TAS	129,4 (16,6)	128,3-130,5	126,5 (14,9)	125,5-127,5	< 0.05
TAD	79 (11,6)	78,3-79,7	76,8 (10,7)	76,1-77,5	< 0.05
colesterol	201,2 (38,8)	198,7-203,7	197,6 (39,1)	195,1-200,1	< 0.05
HDL	47,6 (9,4)	47-48,2	50,8 (7,2)	50,3-51,3	< 0.05
LDL	129,7 (37,4)	127,3-132,1	122,6 (38,3)	120,1-125,1	< 0.05
triglicéridos	120,7 (75,8)	115,8-125,6	122,9 (91,1)	117-128,8	< 0.05
glucemia	88,8 (15,9)	87,8-89,8	90,6 (21,4)	89,2-92	< 0.05

Tabla II a: Prevalencia de las variables higiénico-dietéticas en las mujeres de la muestra.

	ambiente tóxico					ambiente no tóxico						
	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	chi²	p
fumadores	17,6	28,1	35,7	31,4	25	20,6	29,7	35,7	32,9	25	0,08	0.999
no act física	52,9	62,5	57,1	80	75	50	62,5	57,1	81,4	75	0,04	0.999
no dieta cardiosal	52,9	65,6	55,4	74,3	75	55,9	65,6	57,1	72,9	75	0,06	0.999
si alcohol	0	6,3	10,7	5,7	0	2,9	6,3	12,5	8,6	0	1,01	0.798

Tabla III a: Prevalencia de las variables socio demográficas en las mujeres de la muestra.

	ambiente tóxico					ambiente no tóxico						
	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	chi²	p
clase II	23,5	17,2	19,6	17,1	12,5	23,5	17,2	19,6	17,1	12,5	0	1
clase III	76,5	82,8	80,4	82,9	87,5	76,5	82,8	80,4	82,9	87,5	0	1
sin/primarios	100	100	96,4	97,1	100	100	100	96,4	97,1	100	0	1
secundarios	0	0	3,6	2,9	0	0	0	3,6	2,9	0	0	1

de Kannel (LDL/HDL), en el riesgo cardiovascular según las ecuaciones de REGICOR y DORICA, en la edad del corazón y en el riesgo de sufrir diabetes tipo 2 según el modelo QD-score. Los datos completos se muestran en la **tabla IV a**.

En los hombres también se observan valores medios superiores en el grupo de trabajadores del sector industrial, siendo las diferencias estadísticamente significativas en los índices aterogénicos de Castelli, Kannel y en las tres escalas que valoran el riesgo cardiovascular: REGICOR, DORICA y SCORE. Los datos completos se presentan en la **tabla IV b**.

En las mujeres cuando valoramos el reparto de los diferentes parámetros de riesgo cardiovascular teniendo en cuenta la catalogación y no el valor medio, observamos que en la mayoría de los casos no existen diferencias entre los diferentes grupos de edad. Esto es así para los índices aterogénicos tal y como podemos apreciar en la **tabla V a** (salvo para el índice de Castelli moderado y alto).

El reparto es igualmente similar en los distintos grupos de edad para el resto de variables salvo el síndrome metabólico con el modelo IDF (ver **tabla V b**).

En los hombres el reparto de los diferentes parámetros de riesgo cardiovascular teniendo en cuenta la catalogación muestra que en la mayoría de los casos no existen diferencias entre los diferentes grupos de edad. Esto es así para los índices aterogénicos tal y como podemos apreciar en la **tabla VI a** (salvo para el índice de Castelli bajo).

El reparto es igualmente similar en los distintos grupos de edad para el resto de variables relacionadas con el riesgo cardiovascular salvo el modelo DORICA (ver **tabla V b**).

Tabla III b: Prevalencia de las variables socio demográficas en los hombres de la muestra.

	ambiente tóxico					ambiente no tóxico						
	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	chi²	p
clase II	18,8	16,6	16,7	18,1	13,3	18,8	16,6	16,7	18,1	13,3	0	1
clase III	82	83,4	83,3	81,9	86,7	81,3	83,4	83,3	81,9	86,7	0,01	0.999
sin/primarios	100	99,3	96,5	92,6	93,3	100	99,3	96,5	92,6	93,3	0	1
secundarios	0	0,7	3,5	7,4	6,7	0	0,7	3,5	7,4	6,7	0	1

Tabla IV a: Valores medios de los diferentes parámetros relacionados con riesgo cardiovascular en mujeres según el ambiente de trabajo.

MUJERES

	ambiente tóxico n=576		ambiente no tóxico n=576		
	media (dt)	IC 95%	media (dt)	IC 95%	p
IA Castelli	4,1 (1,1)	4-4,2	4 (1,3)	3,9-4,1	> 0.05
IA Kannel	2,8 (1,1)	2,7-2,9	2,6 (1,2)	2,5-2,7	< 0.05
IA Tg/HDL	1,8 (1)	1,7-1,9	1,7 (1)	1,6-1,8	> 0.05
REGICOR	2,6 (1,7)	2,4-2,8	2,3 (1,6)	2,1-2,5	< 0.05
DORICA	3,7 (2,8)	3,4-4	3,3 (2,7)	3-3,6	< 0.05
SCORE	0,3 (0,7)	0,2-0,4	0,4 (0,6)	0,3-0,5	> 0.05
Edad corazón	5,4 (9,9)	4,3-6,5	2,1 (9,4)	1-3,2	< 0.05
RR diabetes 2	1,4 (1,5)	1,2-1,6	1,2 (1,4)	1-1,4	< 0.05

Tabla IV b: Valores medios de los diferentes parámetros relacionados con riesgo cardiovascular en hombres según el ambiente de trabajo.

HOMBRES

	ambiente tóxico n=924		ambiente no tóxico n=924		
	media (dt)	IC 95%	media (dt)	IC 95%	p
IA Castelli	4,4 (1,5)	4,3-4,5	4 (1,3)	3,9-4,1	< 0.05
IA Kannel	2,9 (1,3)	2,8-3	2,5 (1,1)	2,4-2,6	< 0.05
IA Tg/HDL	2,7 (2,1)	2,6-2,8	2,6 (2,5)	2,4-2,8	> 0.05
REGICOR	3,8 (2,6)	3,6-4	3,4 (2,2)	3,3-3,5	< 0.05
DORICA	6,8 (5,8)	6,4-7,2	5,9 (4,7)	5,6-6,2	< 0.05
SCORE	1,9 (1,9)	1,8-2	1,3 (1,6)	1,2-1,4	< 0.05
Edad corazón	6,9 (8)	6,4-7,4	6,7 (8,3)	6,2-7,2	> 0.05
RR diabetes 2	1,2 (1,3)	1,1-1,3	1,3 (1,4)	1,2-1,4	> 0.05

Tabla V a: Prevalencia de las distintas catalogaciones de los índices aterogénicos por grupos de edad en mujeres y según el ambiente de trabajo.

	ambiente tóxico					ambiente no tóxico						
	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	chi²	p
I A Castelli bajo	88,2	87,5	64,3	40	25	88,2	70,3	73,2	64,3	87,5	7,5	0.11
I A Castelli mod-alto	11,8	12,5	35,7	60	75	11,8	29,7	26,8	35,7	12,5	11,5	0.021
I A Kannel bajo	82,4	75	60,7	37,1	75	82,4	68,8	70,5	58,6	75	3,07	0.54
I A Kannel alto	17,6	25	39,3	62,9	25	17,6	31,3	29,5	41,4	25	2,73	0.6

Tabla V b: Prevalencia de las distintas catalogaciones de otros parámetros relacionados con riesgo cardiovascular por grupos de edad en mujeres y según el ambiente de trabajo.

	ambiente tóxico					ambiente no tóxico						
	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	chi²	p
sd mtb ATP III	0	0	3,6	17,1	0	0	6,3	6,3	15,7	37,5	6,18	0.1
sd mtb IDF	0	3,1	16,1	14,3	0	0	9,4	9,8	25,7	50	8,95	0.03
REGICOR bajo	*	100	92,9	71,4	25	*	42,2	96,4	77,1	62,5	6,3	0.09
DORICA bajo	82,4	100	75	25,7	0	100	100	86,6	48,6	37,5	7,62	0.1
SCORE bajo	*	*	100	100	75	*	*	100	100	100	0,28	0.87
RR diabetes tipo 2 > 1	50	53,1	42,6	50	25	30,4	29,7	33	47,1	50	3,64	0.46
años E corazón perdidos > 0	29,4	56,3	60,7	91,4	75	17,6	43,8	40,2	57,1	75	0,99	0.91

Tabla VI a: Prevalencia de las distintas catalogaciones de los índices aterogénicos por grupos de edad en hombres y según el ambiente de trabajo.

	ambiente tóxico					ambiente no tóxico						
	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	chi²	p
I A Castelli bajo	89,1	76,6	65,3	62,2	50	95,3	89,7	81,3	77,7	73,3	21,5	0.0003
I A Castelli mod-alto	10,9	23,4	34,7	37,8	50	4,7	10,3	18,8	22,3	26,7	1,21	0.87
I A Kannel bajo	90,6	77,6	72,2	70,7	56,7	95,3	91,7	83,3	79,8	86,7	1,4	0.84
I A Kannel alto	9,4	22,4	27,8	29,3	43,3	4,7	8,3	16,7	20,2	13,3	5,3	0.26

Tabla VI b: Prevalencia de las distintas catalogaciones de otros parámetros relacionados con riesgo cardiovascular por grupos de edad en hombres y según el ambiente de trabajo.

	ambiente tóxico					ambiente no tóxico						
	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	20-29a	30-39a	40-49a	50-59a	≥ 60a	chi²	p
sd mtb ATP III	0,8	10,7	19,1	22,9	53,3	1,6	9	15,3	19,1	6,7	8,61	0.07
sd mtb IDF	3,1	12,4	26	29,8	53,3	3,1	11	15,3	18,1	6,7	8,4	0.08
REGICOR bajo	*	95	80,6	52,1	10	*	100	86,1	57,4	20	0,89	0.83
DORICA bajo	94,4	75,2	37,8	8,5	40	97,3	78,6	41	13,8	0	14,6	0.006
SCORE bajo	*	*	96,9	81,4	46,7	*	*	100	90,4	60	0,56	0.76
RR diabetes tipo 2 > 1	15,3	29,2	38,8	50,6	39,1	29,7	38,2	41,7	55,2	42,9	0,8	0.94
años E corazón perdidos > 0	55,5	68,3	80,9	87,2	93,3	48,4	69,7	82,6	86,2	86,7	3,15	0.53

Conclusiones

En general, los parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular presentan valores mayores en aquellos trabajadores, tanto mujeres como hombres, que realizan su actividad laboral en el sector industrial y que por ello están expuestos a ambientes de trabajo en los que presumiblemente existen contaminantes ambientales potencialmente perjudiciales para la salud.

Desgraciadamente no hemos encontrado trabajos en la literatura científica consultada en los que se evalúe el impacto de los contaminantes ambientales, ya sean laborales o simplemente la contaminación atmosférica de otro origen, sobre distintos parámetros relacionados con el riesgo cardiovascular por ello no podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores. Para intentar paliar este déficit compararemos nuestros resultados con los obtenidos en diferentes estudios en los que se valora el impacto de la contaminación atmosférica sobre la patología cardiovascular.

Algunos autores muestran relaciones significativas entre la contaminación atmosférica y la mortalidad y morbi-

lidad de algunas patologías, especialmente angina de pecho, arritmias, infarto miocárdico y accidente cerebrovascular.[20-21] Un estudio realizado en Taiwán mostró que el riesgo de accidente cerebro vascular (isquémico y hemorrágico) era mayor en los días de aumento del PM_{10} y de NO_2.[22] Los efectos de la contaminación sobre la mortalidad cardiovascular se observan incluso en ciudades donde los niveles habituales de contaminación no son muy elevados y que sufren elevaciones en periodos determinados.[23] Estos datos de alguna manera concuerdan con los obtenidos por nosotros en el sentido de que el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mortales o no es mayor en los lugares de trabajo de más riesgo.

Como punto fuerte del estudio está el gran número de variables de riesgo cardiovascular que se han analizado: tres índices aterogénicos, tres ecuaciones de riesgo de morbimortalidad cardiovascular, dos modelos de determinación de síndrome metabólico, edad del corazón y riesgo de diabetes tipo 2.

Como limitación principal de nuestro estudio destacaremos que no se han realizado determinaciones ambientales que permitan asegurar que en los ambientes de trabajo industriales existen contaminantes que sean potencialmente perjudiciales para la salud cardiovascular, por lo que su presencia no está demostrada. Para intentar paliar este déficit se han intentado controlar otros aspectos que podrían explicar los mayores valores obtenidos en las variables de riesgo cardiovascular entre los trabajadores de la industria, tales como nivel de estudios, clase social, consumo de tabaco, nivel de actividad física, alimentación y consumo de alcohol. Al estar estas variables repartidas de igual forma en ambos grupos su efecto sobre el riesgo cardiovascular se puede eliminar.

Como línea de trabajo futura creemos conveniente confirmar estos resultados con nuevos estudios en los que se determinen previamente la existencia o no de contaminantes ambientales en los lugares de trabajo para valorar de forma precisa su efecto sobre las variables que predicen el riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. Zeger SL, Dominici F, McDermott A, Samet JM. Mortality in the Medicare population and chronic exposure to fine particulate air pollution in urban centres (2000-2005). Environ Health Perspect. 2009;117(6):957-63.

2. Elliot P, Shaddick G,Wakefield JC, de Hoogh C, Broggs DJ. Long term associations of outdoor air pollution with mortality in Great Britain. Thorax. 2007;62(12):1088-94.

3. Ostro BD, Sanchez JM, Aranda C, Eskeland GS. Air pollution and mortality: results from a study of Santiago,Chile. J Expo Anal Environ Epidemiol. 1996;6(1):97-114.

4. Sanhueza P, Vargas C, Jimenez J. Mortalidad diaria en Santiago y su relación con la contaminación del aire. Rev Med Chil. 1999;127(2):235-42.

5. Peters A, Dockery DW, Muller JE. Mittleman MA. Increase particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. Circulation. 2001 12;103(23):2810-5.

6. Samet JM, Dominici F, Curriero I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities 1987-1994. N Engl J Med. 2000 14;343(24):1742-9.

7. Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. Environ Health Perspect. 2000 ;108(11):1071-7.

8. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsset M et al. Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. Circulation. 2004;109(21):2655-71.

9. Ballester F, Rodriguez P, Iñiguez C, Saez M, Daponte A, Galan I et al. Air pollution and cardiovascular admissions association in Spain; results within the EMECAS project. J Epidemiol Community Health. 2006;60(4):328-36.

10. Jalil J, Dumasa E, Cifuentes L, Ocaranza MP, Chamorro G, Padilla I, et al. Disbalance autonómico y procoagulación debido a contaminación atmosférica en Santiago: un estudio prospectivo. Rev. chil. cardiol. 2003;22(4):223-32.

11. Domingo-Salvanya A, Bacigalupe A, Carrasco JM. Espel A, Ferrando J, Borrell C. Propuestas de clase social neoweberiana y neomarxista a partir de la Clasificación Nacional de Ocupaciones 2011. Gac Sanit. 2013;27(3):263–72.

12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837-47.

13. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA. 2001;286(2):180-7.

14. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol. 2003;56(3):253-61.

15. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovás J, et al. An adaptation of the Framingham risk function to southern Europe Mediterranean areas. J Epidemiol Community Health. 2003;57(8):634-8.

16. Aranceta J, Pérez C, Foz M, Mantilla T, Serra L, Moreno B, et al. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Med Clin (Barc). 2004;123(18):686-91

17. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):476-85.

18. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.

19. Masson W, Siniawski D, Toledo G, Vita T, Fernández G, del Castillo S, Valle J, Cagide A. Estimación de la edad vascular basada en el índice de masa corporal en una población en prevención primaria. Asociación con la aterosclerosis carotidea subclínica. Med Clin (Barc). 2013:140(6):255-9.

20. Román O, María José Prieto MJ, Mancilla P. Contaminación atmosférica y daño cardiovascular. Rev Med Chil. 2004;132(6):761-7.

21. Epa's Science Advisory Board. The EPA's particulate Matter (PM). Health effects research centers program. Report issued. Jan 2002.

22. Cheng TJ, Hwang JS, Wang PY, Tsai CF, Chen CY, Lin SH et al. Effect of concentrated ambient particles on heart rate and blood pressure in pulmonary hypertensive rats. Environ Health Perspect. 2003;111(2):147-50.

23. Arribas-Monzón F, Rabanaque M J, Martos C, Abad J M, Alcalá-Nalvaiz T, Navarro-Elipe M. Efectos de la contaminación atmosférica sobre la mortalidad diaria en la ciudad de Zaragoza, España, 1991-1995. Salud pública Méx . 2001; 43(4): 289-97.

Siempre, **estaremos a su lado**

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

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

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

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

Y ahora también:
asisa vida

asisa
Somos médicos

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

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

eISSN 2255-0569

REVISIÓ

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualización 2014

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2014 Update

Alejandra López-Giraldo[1], Robert Rodriguez-Roisin[1,2], Alvar Agustí[1,2].

1. Institut del Torax, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona
2. CIBER Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid

Correspondencia
Dr. Alvar Agustí
Institut del Tòrax, Hospital Clínic.
Villarroel 170, Escala 3, Planta 5. 08036 Barcelona, Spain.
Tel: +34 93 227 1701; Fax: +34 93 227 9868
e-mail: alvar.agusti@clinic.ub.es

Recibido: 23 – IX – 2013
Aceptado: 7 – X - 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.43

Resumen

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un problema socio-sanitario de primera magnitud por su elevada prevalencia (10% en nuestro País), incidencia creciente (la Organización Mundial de la Salud estima que será la tercera causa de muerte en el mundo en 2020) y elevados costes socio-económicos asociados. En los últimos años se han producido avances notables en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad que es ya considerada una enfermedad "prevenible y tratable". El texto que sigue resume los principales aspectos diagnósticos y terapéuticos de la EPOC a partir de la última versión (2014) del documento de la estrategia GOLD (*Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease*), el documento de referencia mundial en este ámbito. Hace énfasis especial en la nueva forma de determinar la gravedad de la enfermedad, basada en una valoración multi-dimensional de la EPOC que tiene en cuenta no sólo la severidad de la limitación al flujo aéreo (como se había hecho tradicionalmente hasta ahora), sino que añade dos dimensiones de gran valor clínico y pronóstico (el nivel de síntomas del paciente y la historia previa de agudizaciones de la enfermedad). Con estas tres dimensiones, los pacientes con EPOC se clasifican actualmente en uno de cuatro posibles grupos (A, B, C o D) y el tratamiento farmacológico recomendado se ajusta a esta clasificación.

Palabras clave: Enfisema, Bronquitis crónica, GOLD

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem because of its high prevalence (10% in Spain), raising incidence (the World Health Organization predicts that it will be the third cause of death in the world by the year 2020) and high associated socio-economic cost. Over the last few years, there have been very significant advances in the understanding and treatment of COPD, so it is now considered a "preventable and treatable disease". The following text summarizes the main diagnostic and therapeutic aspects of this disease according to the last version (2014) of the GOLD (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease) strategy document, which is the global reference for this disease. In particular, it is of note that the current recommendation for the assessment of COPD is multidimensional. It includes the assessment of the level of current symptoms, as well as the traditional assessment of airflow limitation severity and the previous history of exacerbations that can help in predicting the risk of future events. According to these three dimensions, four different groups of patients can be identified (A, B, C, and D), and specific pharmacological treatment is recommended for each of them. .

Key words: Emphysema, chronic bronchitis, GOLD

Introducción

En la última década, se han producido importantes cambios y avances en la compresión, el diagnóstico, la valoración y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tradicionalmente, su valoración y tratamiento se basaba prácticamente en exclusiva en el grado de limitación al flujo aéreo, medido en la espirometría forzada a través de la cuantificación del volumen de aire espirado en el primer segundo (VEMS o, en sus siglas inglesas más utilizadas, FEV_1). Sin, embargo, la EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea, con manifestaciones

pulmonares y extra-pulmonares que varían en diferentes pacientes y que no pueden ser predichas por el valor de FEV_1 [1]. Por todo ello, la *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, generalmente considerada como el documento de referencia mundial en el ámbito de la EPOC, propone un cambio conceptual muy importante en la valoración y tratamiento de estos pacientes. Este nuevo paradigma continúa incluyendo el valor de FEV_1 pero le añade la necesidad de valorar, además, el nivel de síntomas del paciente y su riesgo futuro de padecer agudizaciones de la enfermedad [2]. A continuación se revisa de forma breve el documento GOLD 2014. El lector interesado puede encontrar información más detallada en la página web de la organización www.goldcopd.org.

Definición

La EPOC es *"una enfermedad frecuente, evitable y tratable, que se caracteriza por una limitación persistente al flujo aéreo, generalmente progresiva y relacionada con una respuesta inflamatoria exagerada a partículas y/o gases nocivos. Las exacerbaciones y las comorbilidades contribuyen a la gravedad de los pacientes"* [2].

Esta definición, aparentemente simple, incluye diversos conceptos que merecen ser comentados de forma específica: ***(1)*** enfatiza que la enfermedad es evitable y tratable, con objeto de evitar cualquier nihilismo terapéutico; ***(2)*** indica que la enfermedad no siempre es progresiva. En contraposición con el paradigma clásico de Fletcher y Peto[10;11] en él que se postulaba que todos los pacientes con EPOC presentaban una pérdida acelerada de función pulmonar con el tiempo, investigaciones recientes han mostrado que existe un porcentaje significativo de pacientes que, bajo tratamiento, mantienen o incluso mejoran su función pulmonar con el tiempo[12]; ***(3)*** relaciona la fisiopatología de la enfermedad con una respuesta inflamatoria excesiva a partículas y/o gases nocivos[9]; ***(4)*** concede gran importancia a las agudizaciones de la enfermedad, definidas como *"un aumento agudo de los síntomas respiratorios, de manera sostenida que va más allá de la variabilidad diaria y que precisa un cambio en el tratamiento"*[13]. Las agudizaciones influyen de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes, aceleran el deterioro de su función pulmonar, son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con EPOC y generan un elevado coste sociosanitario[14]. No todos los pacientes con EPOC presentan agudizaciones frecuentes, pero el mejor predictor del riesgo de agudizaciones futuras es la historia pasada de agudizaciones frecuentes, incluso en pacientes con limitación al flujo aéreo moderada[15]. Por todo ello, GOLD propone considerar la frecuencia de agudizaciones previas en la valoración de cualquier paciente con EPOC; y, ***(5)*** valora de forma importante las comorbilidades que con frecuencia se asocian a la EPOC y empeoran su pronóstico[16]. Las más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e hipertensión arterial[17]), síndrome metabólico, osteoporosis, depresión, disfunción muscular esquelética y cáncer de pulmón[1]. Diversos factores pueden contribuir al desarrollo simultáneo de EPOC y comorbilidades, incluyendo factores de riesgo comunes (envejecimiento, sedentarismo, tabaquismo), y/o mecanismos patogénicos compartidos, como la inflamación sistémica que ocurre en muchas de estas enfermedades[18;19].

Epidemiología

En nuestro país la EPOC afecta al 10% de la población adulta de mas de 40 años de edad[3]. Su incidencia va en aumento y la Organización Mundial de la Salud predice que será la tercera causa de muerte en el mundo en el año 2020[4;5]. Un análisis reciente sobre la carga global de enfermedad en el mundo sitúa la EPOC en segunda posición, solo detrás de las enfermedades cardiovasculares[6].

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo de la EPOC es el humo del tabaco[7;8]. Sin embargo: ***(1)*** no todos los fumadores desarrollan la enfermedad, posiblemente en relación a factores genéticos individuales. El factor de riesgo genético mejor documentado es la deficiencia de α-1 anti-tripsina, que ocurre en el 1-2% de los pacientes con EPOC; y, ***(2)*** estudios epidemiológicos han mostrado que hasta un 25% de los pacientes con EPOC nunca han sido fumadores[9], lo que sugiere la participación de otros factores ambientales para el desarrollo de la enfermedad que pueden incluir, entre otros, la exposición ocupacional a polvos inorgánicos, orgánicos y agentes químicos, el tabaquismo pasivo, la exposición a biomasa que se utiliza para cocinar en espacios poco ventilados en países poco desarrollados y factores que alteren el crecimiento pulmonar durante la gestación y la infancia, como son el tabaquismo materno, el bajo peso al nacer, las infecciones respiratorias o el asma bronquial[2].

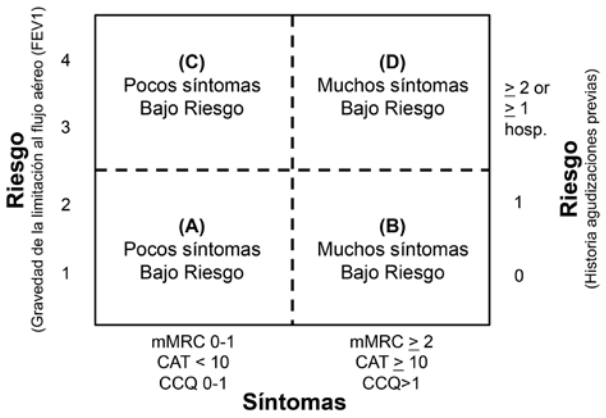
Diagnóstico

El diagnóstico clínico de la EPOC debe *sospecharse* en cualquier paciente que presenta síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos y/o expectoración) y/o historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad[2], pero su *confirmación* requiere ineludiblemente la práctica de una espirometría forzada que confirme la presencia de limitación al flujo aéreo no totalmente reversible (índice postbroncodilatador $FEV_1/FVC < 0.70$)[2].

Valoración de la gravedad de la enfermedad

La estrategia GOLD[2] propone una evaluación multidimensional de la gravedad de la EPOC que tiene en cuenta tres dominios diferentes: ***(1)*** el nivel de síntomas experimentados por el paciente; ***(2)*** la gravedad de la limitación al flujo aéreo (FEV1); y, ***(3)*** la frecuencia de agudizaciones de la enfermedad en el año anterior. Teniendo en cuenta estos tres aspectos, todos los pacientes con EPOC se pueden clasificar en uno de cuatro grupos o categorías (**Figura 1**).

Figura 1: Valoración multidimensional de la EPOC que considera el nivel de síntomas, la severidad de la limitación al flujo aéreo y la historia previa de agudizaciones para clasificar a los pacientes en cuatro grupos (A, B, C y D). Para más explicaciones, ver texto. Modificado de www.goldcopd.org.



Valoración de la intensidad de los síntomas

Para valorar el nivel de síntomas del paciente se pueden utilizar diversos cuestionarios: escala de disnea mMRC (*Modified, British Medical Research Council*), cuestionario CAT (COPD Assesment Test) o cuestionario CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*). De forma arbitraria se han establecido los siguientes límites para "muchos" o "pocos" síntomas: mMRC≥2, CAT>10 y CCQ>1[2]. Si la puntuación de cualquiera de estos instrumentos de medición se sitúa por debajo de estos dinteles, se habla de un paciente poco sintomático, mientras que si se sitúa por encima, se habla de un paciente sintomático.

Tabla I: Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo (basado en el FEV1 post-broncodilatación)[2]. Para más explicaciones, ver texto.

Grados	En pacientes con FEV_1/FVC < 0,70	
GOLD 1	Leve	FEV_1 ≥ 80% del valor de referencia
GOLD 2	Moderado	FEV_1 ≥ 50%, <80% del valor de referencia
GOLD 3	Grave	FEV_1 ≥ 30%, <50% del valor de referencia
GOLD 4	Muy grave	FEV_1 < 30% del valor de referencia

Valoración de la gravedad de la limitación al flujo aéreo

Tal como muestra la **Tabla I**, se establecen cuatro "grados" de obstrucción al flujo aéreo: leve (grado 1), moderado (grado 2), grave (grado 3) y muy grave (grado 4). Los grados 1 y 2 se asocian a bajo riesgo de agudizaciones futuras, mientras que los 3 y 4 se asocian a alto riesgo de agudización y requieren, por consiguiente, un tratamiento diferente (ver más adelante).

Valoración de la historia previa de agudizaciones

La frecuencia de las agudizaciones en el último año es el mejor factor predictivo de que ocurran agudizaciones en el futuro[11]. Se considera que un paciente con 2 o más agudizaciones (o una hospitalización)[2] en el año anterior tiene un alto riesgo de seguir presentando agudizaciones en el futuro, por lo que precisa tratamiento específico. Con frecuencia, esta evaluación del riesgo basada en la historia previa de agudizaciones coincide con la derivada a partir de la valoración de la gravedad de la limitación al flujo aéreo (ver apartado anterior), pero si no fuese así, a efectos terapéuticos debe considerarse aquella que indique mayor riesgo.

Tratamiento de la enfermedad estable

Los objetivos terapéuticos en la EPOC son: ***(1)*** minimizar el impacto de la enfermedad mediante la reducción/abolición de los síntomas respiratorios, la mejora de la tolerancia a la actividad física regular del paciente y de su calidad de vida ligada al estado salud; y, ***(2)*** disminuir el riesgo de eventos futuros, básicamente exacerbaciones e, indirectamente, progresión de la enfermedad, aparición de comorbilidades y muerte).

Tratamiento no farmacológico

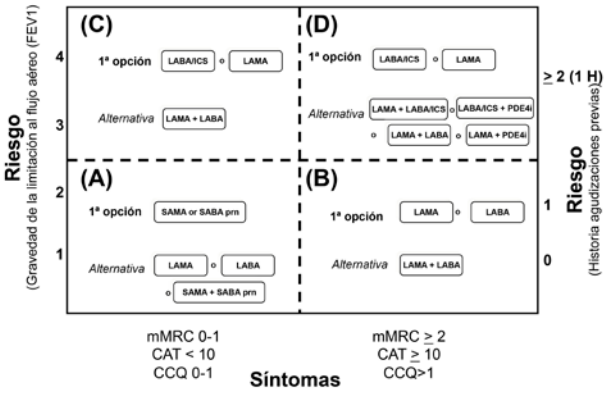
Debe considerarse en todos los pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad[2] e incluye: ***(1)*** identificación y reducción de exposición a factores de riesgo. La intervención con mayor capacidad de cambiar la historia natural de la enfermedad y de reducir su mortalidad es el cese del hábito tabáquico, que puede precisar soporte psicológico y tratamiento farmacológico[12]. De estar presentes, se debe intentar hacer una reducción de la exposición a otros factores como contaminación ambiental, biomasa y exposiciones ocupacionales; ***(2)*** Fomento de la actividad física regular, que reduce los síntomas, mejora la calidad de vida y disminuye el riesgo de hospitalizaciones[13;14]; y ***(3)*** Vacunación antigripal (estacional) y antineumocócica, particularmente la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente[15].

Tratamiento farmacológico

El pilar fundamental del tratamiento farmacológico de la EPOC es el uso de *fármacos broncodilatadores*

(β-agonistas, anticolinérgicos y metilxantinas). En algunos casos, se pueden combinar con *fármacos anti-inflamatorios* (glucocorticoides inhalados (ICS) e inhibidores de la fosfodiesterasa-4). A diferencia del asma bronquial, el uso de fármacos anti-inflamatorios de forma aislada no está indicado en la EPOC. A continuación, se discuten las diversas alternativas terapéuticas en función de la valoración de la gravedad de la enfermedad (**Figura 2**).

Figura 2: Recomendaciones terapéuticas en los cuatro grupos de pacientes con EPOC fruto de su valoración multidimensional. Para más explicaciones, ver texto.



Grupo A

Se recomienda como primera opción broncodilatadores inhalados de corta acción (β-adrenérgico de acción corta (SABA) o anticolinérgico de acción corta (SAMA)) administrados a demanda. La opción alternativa es la combinación de dos broncodilatadores de corta acción o la introducción de un broncodilatador de acción prolongada (ver abajo).

Grupo B

Como primera opción se recomienda el uso de un broncodilatador inhalado de acción prolongada (β-adrenérgico (LABA) o anti-muscarínico (LAMA)[16;17]. Entre los LABA cabe considerar el salmeterol, formoterol e indacaterol. Entro los LAMA, tiotropio, aclidinium y glicopirronium. Para pacientes con disnea grave la opción alternativa es la combinación de dos broncodilatadores de larga acción (LABA + LAMA)[18;19].

Grupo C

En estos pacientes existen dos opciones recomendadas como primera opción, en función de que la razón para ser incluido en el grupo C sea un valor bajo de FEV_1 o la historia de agudizaciones. En el primer caso, se recomienda utilizar un LAMA; en el segundo, la combinación de un LABA con ICS (budesonida, dipropionato de fluticasona)[17;20]. Ambas estrategias disminuyen el riesgo de exacerbaciones[21]. Otra alternativa que también reduce las exacerbaciones es la combinación de un LABA y un LAMA[16;17].

Grupo D

La primera opción es idéntica a la recomendada en el grupo C, pero existen mas alternativas, incluyendo la denominada "terapia triple" que consiste en la combinación de las tres clases de fármacos: LABA, LAMA y ICS[24]. También es posible añadir un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (roflumilast) si el paciente presenta historia de bronquitis crónica (tos y expectoración crónica) y tiene antecedentes de exacerbaciones frecuentes[22;23].

Otras alternativas terapéuticas

Oxigenoterapia

La administración de oxigenoterapia domiciliaria (> 15 horas/día) aumenta la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria (PaO_2 ≤ 55 mmHg o SaO2≤ 88% (con o sin hipercapnia) en reposo; en aquellos pacientes con PaO_2 entre 55-60 mmHg se puede indicar oxigenoterapia domiciliaria si existe evidencia de hipertensión pulmonar, policitemia (hematocrito > 55%) o edema periférico sugestivo de insuficiencia cardíaca congestiva[25].

Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

El uso de VMNI puede beneficiar a un grupo selecto de pacientes con EPOC con hipercapnia diurna. Parece mejorar su supervivencia pero no su calidad de vida[26]. En pacientes con síndrome de apneas obstructiva de sueño (además de EPOC), el tratamiento con CPAP (*Continous Positive Airway Pressure*) mejora tanto su supervivencia como su riesgo de ingresos hospitalarios[27].

Tratamientos quirúrgicos

Cirugía de reducción de volumen

La cirugía de reducción de volumen que consiste en la resección de zonas enfisematosas del pulmón con objetivo de mejorar la mecánica respiratoria en aquellos pacientes con marcada hiperinflación pulmonar. En pacientes con enfisema severo de localizado principalmente en lóbulos superiores y que persisten con baja capacidad al esfuerzo después de un programa de rehabilitación respiratoria la cirugía de reducción de volumen mejora su supervivencia a medio y largo plazo[28]. Sin embargo, aumenta la mortalidad (y no está indicada) en pacientes con FEV_1 ≤ 20% del valor de referencia, en pacientes con enfisema de distribución homogénea o en aquellos con una capacidad de difusión pulmonar (DLco) ≤ 20% del valor de referencia[28].

Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar está indicado en un grupo muy selecto de pacientes con EPOC muy grave (a pesar de tratamiento médico óptimo). El trasplante pulmonar en pacientes con EPOC mejora su calidad de vida y capacidad funcional, pero su efecto sobre la supervivencia

a medio-largo plazo es peor que en otras enfermedades pulmonares, como la fibrosis quística o la fibrosis pulmonar idiopática[29]. Los criterios para considerar el trasplante pulmonar en la EPOC son: FEV_1 <20% con DLco<20% y enfisema homogéneo, índice BODE 7-10, historia de exacerbaciones frecuentes con hipercapnia aguda ($PaCO_2$ > 50mmHg), hipertensión pulmonar y/o *cor pulmonale* a pesar de oxigenoterapia[29]. Además, habrá que considerar otros factores de tipo general, como la edad del paciente, expectativa de vida y presencia de otras comorbilidades.

Tratamiento de las comorbilidades

La EPOC se asocia con mucha frecuencia a comorbilidades que pueden influir de forma muy significativa en la sintomatología y pronóstico del paciente[30]. Por ello, es necesario diagnosticarlas activamente y tratarlas cuando se encuentren presentes. Las enfermedades cardiovasculares son las más comunes y significativas. La osteoporosis, la disfunción muscular y la depresión son también comorbilidades importantes que usualmente están infra diagnosticadas en esta población[31]. El cáncer pulmonar es la principal causa de mortalidad en pacientes con EPOC leve[32]. Su manejo terapéutico debe está basado en las guías clínicas de cada enfermedad puesto que no existe evidencia de que deban tratarse de forma diferente ante la presencia de EPOC[2].

Conclusiones

La EPOC es una enfermedad compleja y heterogénea, altamente prevalente y con un impacto socio-económico importante. En la última década se ha avanzado mucho en el conocimiento y tratamiento de la EPOC. Actualmente se ha abandonado la valoración monodimensional de la enfermedad FEV_1 y se ha pasado a otra de tipo multi-dimensional que, junto con el grado de obstrucción al flujo aéreo, incluye los síntomas y la historia de agudizaciones previa. Ello permite un tratamiento más personalizado de esta enfermedad. Aunque todavía quedan muchos interrogantes por resolver, como el posible papel de los marcadores inflamatorios o de las técnicas de imagen, no hay duda que el tratamiento actualmente disponible ha mejorado significativamente la sintomatología de la enfermedad y pronóstico de la enfermedad, por lo que hay que abandonar cualquier atisbo de actitud terapéutica *nihilista*.

Bibliografía

1. Agusti, A., P. M. A. Calverley, B. Celli, H. O. Coxson, L. D. Edwards, D. A. Lomas, W. MacNee, B. E. Miller, S. Rennard, E. K. Silverman, et al. 2010. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory Research* 11.

2. Vestbo, J., S. S. Hurd, A. G. Agusti, P. W. Jones, C. Vogelmeier, A. Anzueto, P. J. Barnes, L. M. Fabbri, F. J. Martinez, M. Nishimura, et al. 2013. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187:347-365.

3. Miravitlles, M., J. B. Soriano, F. Garcia-Rio, L. Munoz, E. Duran-Tauleria, G. Sanchez, V. Sobradillo, and J. Ancochea. 2009. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 64:863-868.

4. Mannino, D. M. and A. S. Buist. 2007. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 370:765-773.

5. Lopez, A. D. and C. C. J. L. Murray. 1998. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Medicine* 4:1241-1243.

6. Murray CJ and Lopez AD. 2013. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med* 369:448-457.

7. Raad, D., S. Gaddam, H. J. Schunemann, J. Irani, P. Abou Jaoude, R. Honeine, and E. A. Akl. 2011. Effects of Water-Pipe Smoking on Lung Function A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 139:764-774.

8. Tan, W. C., C. Lo, A. Jong, L. Xing, M. J. FitzGerald, W. M. Vollmer, S. A. Buist, and D. D. Sin. 2009. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. Canadian Medical Association Journal 180:814-820.

9. Salvi, S. S. and P. J. Barnes. 2009. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 374:733-743.

10. Rabe, K. F., S. Hurd, A. Anzueto, P. J. Barnes, S. A. Buist, P. Calverley, Y. Fukuchi, C. Jenkins, R. Rodriguez-Roisin, C. van Weel, et al. 2007. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - GOLD executive summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 176:532-555.

11. Hurst, J. R., J. Vestbo, A. Anzueto, N. Locantore, H. Mullerova, R. Tal-Singer, B. Miller, D. A. Lomas, A. Agusti, W. MacNee, et al. 2010. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 363:1128-1138.

12. Anthonisen, N. R., M. A. Skeans, R. A. Wise, J. Manfreda, R. E. Kanner, and J. E. Connett. 2005. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality - A randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine* 142:233-239.

13. Nici, L., C. Donner, E. Wouters, R. Zuwallack, N. Ambrosino, J. Bourbeau, M. Carone, B. Celli, M. Engelen, B. Fahy, et al. 2006. American thoracic society/European respiratory society statement on pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173:1390-1413.

14. Ries, A. L., G. S. Bauldoff, B. W. Carlin, R. Casaburi, C. F. Emery, D. A. Mahler, B. Make, C. L. Rochester, R. Zuwallack, and C. Herrerias. 2007. Pulmonary rehabilitation - Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 131:4S-42S.

15. Picazo, J. J., F. Gonzalez-Romo, R. A. Garcia, E. Perez-Trallero, G. P. Gil, R. de la Camara, M. L. Morato, A. Rodriguez, J. Barberan, H. Dominguez, V, et al. 2013. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions]. *Rev. Esp. Quimioter*. 26:232-252.

16. Appleton, S., P. Poole, B. Smith, A. Veale, T. J. Lasserson, and M. M. Chan. 2006. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*

17. Barr, R. G., J. Bourbeau, C. A. Camargo, and F. S. F. Ram. 2005. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease - art. no. CD002876.pub2. *Cochrane Database of Systematic Reviews.*

18. Tashkin, D. P., J. Pearle, D. Iezzoni, and S. T. Varghese. 2009. Formoterol and Tiotropium Compared With Tiotropium Alone for Treatment of COPD. *Copd-Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 6:17-25.*

19. Van Noord, J. A., J. L. Aumann, E. Janssens, J. J. Smeets, J. Verhaert, B. Disse, A. Mueller, and P. J. G. Cornelissen. 2005. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 26:214-222.

20. Calverley, P., R. Pauwels, J. Vestbo, P. Jones, N. Pride, A. Gulsvik, J. Anderson, and C. Maden. 2003. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 361:449-456.

21. Wedzicha, J. A., P. M. A. Calverley, T. A. Seemungal, G. Hagan, Z. Ansari, and R. A. Stockley. 2008. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 177:19-26.

22. Calverley, P. M. A., K. F. Rabe, U. M. Goehring, S. Kristiansen, L. M. Fabbri, and F. J. Martinez. 2009. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 374:685-694.

23. Fabbri, L. M., P. M. A. Calverley, J. L. Izquierdo-Alonso, D. S. Bundschuh, M. Brose, F. J. Martinez, and K. F. Rabe. 2009. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 374:695-703.

24. Welte, T., M. Miravitlles, P. Hernandez, G. Eriksson, S. Peterson, T. Polanowski, and R. Kessler. 2009. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180:741-750.

25. Stoller, J. K., R. J. Panos, S. Krachman, D. E. Doherty, and B. Make. 2010. Oxygen Therapy for Patients With COPD Current Evidence and the Long-Term Oxygen Treatment Trial. *Chest* 138:179-187.

26. Mcevoy, R. D., R. J. Pierce, D. Hillman, A. Esterman, E. E. Ellis, P. G. Catcheside, F. J. O'Donoghue, D. J. Barnes, and R. R. Grunstein. 2009. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 64:561-566.

27. Marin, J. M., J. B. Soriano, S. J. Carrizo, A. Boldova, and B. R. Celli. 2010. Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea The Overlap Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182:325-331.

28. Naunheim, K. S., D. E. Wood, Z. Mohsenifar, A. L. Sternberg, G. J. Criner, M. M. Decamp, C. C. Deschamps, F. J. Martinez, F. C. Sciurba, J. Tonascia, et al. 2006. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Annals of Thoracic Surgery* 82:431-U30.

29. Orens, J. B., M. Estenne, S. Arcasoy, J. V. Conte, P. Corris, J. J. Egan, T. Egan, S. Keshavjee, C. Knoop, R. Kotloff, et al. 2006. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant candidates: 2006 update - A consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 25:745-755.

30. Sin, D. D., N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, and A. G. Agusti. 2006. Mortality in COPD: role of comorbidities. *European Respiratory Journal* 28:1245-1257.

31. Fabbri, L. M., F. Luppi, B. Beghe, and K. F. Rabe. 2008. Complex chronic comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 31:204-212.

32. Anthonisen, N. R., J. E. Connett, P. L. Enright, and J. Manfreda. 2002. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 166:333-339.

eISSN 2255-0569

ARTICLE ESPECIAL

Nuevos planteamientos bioéticos en la Salud Ambiental

New approaches in Environmental Ethics

M. A. Capó[1], J. F. Drane[2].

1. Dpto. Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense. Madrid, España.
2. James F. Drane Bioethical Institute. Baron Forness Library. Edinboro University, Edinboro., Pennsylvania. EE.UU.

Correspondencia
M. A. Capó
Dpto. Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria.
Universidad Complutense de Madrid.
Avda. Puerta de Hierro S/N. 28040-Madrid. España.
email: capo@ucm.es

Recibido: 12 – XII – 2013
Aceptado: 11 – I – 2014

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.29.01.49

Resumen

En el avance de las ciencias, el campo del Medio Ambiente y la Salud ha sido ocupado por profesionales cualificados.
Existe un punto de partida de actuación ambiental que fue con las Conferencias de Naciones Unidas sobre el Medio ambiente y el Desarrollo, también conocidas como las Cumbres de la Tierra, en 1972.
La ética ambiental o ecoética, que a la vez se encuadra dentro de la Bioética global, Potter, 1988, habla de "Ética global" es "El estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y la salud, examinando a la luz de los valores y principios morales".
Es en esta correlación de la ecoética y la salud que se estructura la Salud Ambiental, y es en donde podemos analizarla, desde el aspecto del modelo bioético principalista, establecido por Beauchamp y Childress en 1994.
Los problemas de Salud Ambiental de hoy en día no tienen límites geográficos, como quedó patente por el accidente nuclear de Chernobyl de 1986.
La resolución de los problemas ambientales, tienen un pilar de la aplicación en la bioética y ésta en la vez, en la Educación Ambiental; teniendo en cuenta la Carta de Belgrado, realizada en octubre de 1975.
El tratado de educación ambiental hacia sociedades sustentables y de responsabilidad global, señala a la educación como un acto político de transformación y como proceso permanente basado en el respeto a todas las formas de vida, con perspectiva holística y pensamiento crítico e innovador.
El análisis por medio del modelo bioético principalista del Medio Ambiente, en conjunción de la educación ambiental es un aporte de soluciones que se plantean en Salud Ambiental.

Palabras clave: Salud Ambiental, Bioética, Educación Ambiental, Ética Ambiental

Abstract

In the advancement of science, the field of Environment and Health has been occupied by qualified professionals.
A starting point for environmental action was the United Nations Conference on Environment and Development, also known as the Earth Summit in 1972.
Ecoethics or environmental ethical, which in turn fits into the global Bioethics, Potter, 1988 , speaks of "global ethics " is " The systematic study of human behavior in the area of life sciences and health examined in the light of the values and moral principles"
Is this correlation ecoethics and health Environmental Health is structured, and it is where we can analyze it from the aspect of bioethical principles model established by Beauchamp and Childress in 1994.
Environmental Health issues today have no boundaries, as was evident by the Chernobyl nuclear accident in 1986.
The resolution of environmental problems , have a pillar of the application in bioethics and in this time, environmental education , taking into account the Belgrade Charter , held in October 1975.
The Treaty of environmental education towards sustainable societies and global responsibility, pointing to education as a political act of transformation and as an ongoing process based on respect for all forms of life, with holistic perspective and critical and innovative thinking.
The analysis by the bioethical principles model Environment in conjunction with environmental education is providing solutions that arise in Environmental Health.

Key words: Environmental Health, Bioethics, Environmental Education, Environmental Ethics

Ética y medio ambiente

La naturaleza no es un producto de la acción humana; el ser humano se la encuentra dada, previa a toda intervención suya. Esto implica que la inteligencia del ser humano no es la medida de la realidad natural, sino que debe adecuar su conocimiento a esa realidad que le transciende. Una de las consecuencias más evidentes de la consideración científica del mundo es verlo como conjunto homogéneo de leyes universalmente válidas y, por lo tanto, como campo de dominio, al menos potencialmente. Pero esto no tiene en cuenta la realidad de las cosas. El orden del mundo no ha sido establecido por la razón humana, no pudiendo llegar a dominarlo totalmente (Ruiz, 1987).

En la actualidad el campo del medio ambiente ha sido ocupado por profesionales cualificados, dando lugar a un coprofesionalismo, conocedores del equilibrio inestable que se encuentra este Medio Ambiente y del Cambio Global. Se entiende por *cambio global* en el medio ambiente a aquellas alteraciones en los sistemas naturales, físicos o biológicos, cuyos impactos no son y no pueden ser localizados, sino que afectan al conjunto de la Tierra, (Stern, 1992).

La actuación ambiental comenzó con las Conferencias de Naciones Unidas sobre el Medio ambiente y el Desarrollo, también conocidas como las Cumbres de la Tierra, fueron unas cumbres internacionales sin precedentes que tuvieron lugar en Estocolmo (Suecia) del 5 al 16 de junio de 1972, de ella surgió el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y en 1973 la Comunidad Europea adoptó su primer programa de actuación ambiental (1973 a 1976); en Río de Janeiro (ciudad) (Brasil) del 2 al 13 de junio de 1992 y en Johannesburgo (Sudáfrica) del 23 de agosto al 5 de septiembre del 2002. En junio de 2012 se celebró en Río de Janeiro la Conferencia de desarrollo sostenible Río+20.

El programa "Hacia la Sostenibilidad", fue lanzado en marzo de 1992. El "Acta Única Europea" entró en vigor en 1987, insertó un capítulo ambiental en los Tratados de Roma (1958) e hizo una referencia explícita dirigida a la realización de un mercado interno sin fronteras. A partir de esa fecha ha habido algún desarrollo significativo. A la vez, que se ha establecido un desarrollo de la legislación ambiental, existen otras vías para obtener mejores resultados, como el establecer una vía de concienciación, mediante unos principios que respeten el medio ambiente.

Los Tratados de Roma firmados el 26 de mayo de 1957, son dos de los tratados de la Unión Europea. Ambos tratados fueron firmados por Alemania Occidental, Bélgica, Francia, Italia, Luxemburgo, y los Países Bajos. El primero estableció la Comunidad Económica Europea (CEE) y el segundo estableció la Comunidad Europea de la Energía Atómica (CEEA o Euratom). Tras ser ratificados por los parlamentos de cada estado, los tratados entraron en vigor el 1 de enero de 1958 y el tratado de la CEE ha sido modificado en numerosas ocasiones. Desde entonces se ha cambiado de nombre desde el Tratado constitutivo de la Comunidad Económica Europea al Tratado constitutivo de la Comunidad Europea y finalmente, Tratado de Funcionamiento de la Unión.

La *ética ambiental* o *ecoética*, se preocupa de la actitud de las personas hacia otros seres vivos y hacia el medio natural, (Vesilind y col. 1994; Capó, 1999).

Los problemas ambientales de hoy en día no tienen límites geográficos, como quedó patente por el accidente nuclear de Chernobyl de 1986. El día de la explosión nuclear, el viento estaba soplando hacia el norte, por lo que el grueso de los contaminantes se extendió por zonas alejadas de Ucrania.

Los problemas a los que se enfrenta la población de Ucrania están relacionados con el agua subterránea, agua superficial y suelos, y la radiación aerotransportada. Los patrones del viento en aquel momento hicieron que la contaminación llegara al día siguiente al norte de Polonia y Escandinavia.

Finalmente, la nube radiactiva se extendió por casi toda Europa. En las tierras altas del Reino Unido e Irlanda, las ovejas que pastaron la hierba contaminada no pudieron ser comercializadas en los mercados de alimentación durante varios años, constatándose, así, que el Medio Ambiente es transfronterizo.

La *ética ambiental* (Pérez de Nucci, 2000), que a la vez se encuadra dentro de la Bioética global, Potter, 1988, habla de "Ética global" es "El estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y la salud, examinando a la luz de los valores y principios morales", y resalta la importancia de la "ética de la tierra" propuesta por Aldo Leopold en 1948 y que continúa siendo válida, y cita: "Quizá el obstáculo más serio que impide la evolución de una ética de la tierra es el hecho de que nuestro sistema educativo y económico se aleja en lugar de acercarse, a una intensa conciencia de la tierra…" (Leopold, 1949) y aclara que cuando Leopold menciona tierra se refiere "… no solamente al suelo; es una fuente de energía que fluye a través de un circuito de suelos, plantas y animales…".

La ética ambiental, debe preocuparse de los siguientes problemas:

- De los efectos potenciales del cambio climático y de la intensificación del efecto invernadero. La principal causa del cambio climático es el calen-

tamiento global del planeta, a consecuencia del efecto invernadero; provocándose transformaciones climáticas regionales y locales y un ascenso del nivel del mar. Se sospecha que el cambio climático podría anegar unas 300 islas del Pacífico, y referente a los referentes a los efectos en los ecosistemas terrestres, son menos conocidos los referentes a las cosechas y los bosques.

- De los efectos potenciales de la reducción del ozono estratosférico. Un aumento de radiación inhibe el sistema inmunológico del ser humano, por lo que los cánceres pueden aparecer y extenderse con mayor facilidad; se incrementa la predisposición a contraer herpes, hepatitis e infecciones de la piel causadas por parásitos. La calidad y la cantidad de las cosechas pueden disminuir sensiblemente. Las especies marinas pueden ser más vulnerables que la fauna terrestre, ya que las radiaciones ultravioletas penetran en el agua unos 200 metros en condiciones transparentes. Los efectos se dejan sentir en algunos materiales, como los polímeros, que pueden degradarse con mucha rapidez debido a la su mayor incidencia.

- De los efectos potenciales de la lluvia ácida que afecta muy seriamente a la biosfera acuática y terrestre, así como a las infraestructuras de las sociedades humanas, (Truhaut, 1975).

- De los efectos potenciales de la pérdida de la biodiversidad que se manifiestan en los ecosistemas, ya que la eliminación de una sola especie puede ser decisiva. La desaparición de organismos subterráneos puede malograr la fertilidad del suelo, o la pérdida de una especie en una cadena alimenticia puede implicar la disminución o la extinción de otras en niveles más elevados. La pérdida de biodiversidad significa la pérdida de una información genética y unos efectos futuros recursos, ya que especies no conocidas son un valor potencial para la elaboración de medicinas, producción de alimentos y como materia prima para la industria.

Además, hay que añadir otras causas: los Impactos Ambientales negativos, la Contaminación en los diversos ecosistemas, la Desertificación y Desertización, el Uso desproporcionado de fertilizantes y biocidas y la Alteración del Paisaje, (Capó, 2007).

Los coprofesionales del Medio Ambiente, no pueden esconderse detrás de la tecnología y la economía; deben compartir la responsabilidad ante los dilemas éticos o buscar como hacer frente a las consecuencias que acarrean estos asuntos a largo plazo. La cuestión ética requiere también que dejemos de lado las visiones nacionalistas en beneficio de la población y la ecología global del futuro.

Bioética en ecología sugiere el nacimiento de una mentalidad, que plantea entre otras cosas: una cierta ascesis humana en relación con el ambiente que nos rodea, basada en la moderación; renunciar al consumismo brutal que trata de convertir en necesidad primaria lo que la mayoría de las veces es solamente superfluo. La evolución social y económica afecta al proceso de globalización existente a todos los ámbitos de nuestra existencia. Su desconocimiento condiciona la calidad de nuestra relación con las personas y con el entorno. Paralelamente a esto, el concepto de justicia social no está fuera del problema del medio ambiente.

Fundamentos de Ecoética

Podemos analizar el Medio Ambiente, desde el aspecto del modelo bioético principalista, (Beauchamp; Childress, 1994), debiendo tener en cuenta otros métodos bioéticos, aplicables, (Drane, 1994), cita en el Capítulo 3. El método de Thomasma, el método de Siegler y el método de Drane:

A. Principio de Autonomía

En la ética civil, la autonomía se entiende como el derecho que tiene toda persona a formular y desarrollar su proyecto personal de vida de acuerdo a sus propios ideales de perfección y felicidad, siempre que con ello no perjudique a otros.

Actividades que inciden en el medio ambiente. El ser humano vive en su circunstancia, su actitud puede hacer el bien o mal; tala incontrolada de árboles o contaminación de aguas, debiendo ser preventivistas “quien contamina paga”

La Declaración de Río consiste en un conjunto de buenas intenciones que pueden servir como término de comparación ético para la actuación de los Estados y los colectivos con capacidad de decisión internacional.

Su cumplimiento queda relegado a las normativas legales que cada país sea capaz o tenga voluntad de desarrollar y de los acuerdos legislativos internacionales al respecto.

En este sentido la Conferencia de Río propuso la Agenda 21, que contiene una serie de medidas eficaces para frenar la destrucción del planeta, eliminar desigualdades y elaborar un proyecto económico mínimo para su desarrollo.

AGENDA 21. 1) Lucha contra la pobreza. 2) Protección y fomento de la salubridad. 3) Protección de la atmósfera. 4) Conservación y utilización racional de los bosques. 5) Lucha contra la desertización. 6) Protección de los eco-

sistemas de montaña. 7) Atención a las necesidades agrícolas sin destruir las tierras. 8) Conservación de la diversidad biológica. 9) Gestión ecológicamente racional de la Biotecnología. 10) Protección de los recursos oceánicos. 11) Protección y administración de los recursos de agua dulce. 12) Utilización segura de productos químicos tóxicos. 13) Gestión de desechos peligrosos. 14) Desechos sólidos. 15) Gestión de desechos radiactivos.

Más recientemente se hizo la Cumbre del Clima de Doha (COP18), Celebrado en Doha (Qatar), del 26 de Noviembre al 7 de Diciembre de 2012, la 18ª Cumbre de Naciones Unidas sobre Cambio Climático, su objetivo ha pretendido ser el de sentar las bases para un acuerdo climático que asegure que el aumento de temperatura global no supere los 2º C, umbral estimado a partir de cual existe un grave riesgo de desestabilización del sistema climático que pueden producir impactos de consecuencias impredecibles. Los 194 países reunidos en Doha alcanzaron un acuerdo de mínimos, conocido como *Puerta Climática de Doha*, y que prorroga hasta 2020 el periodo de compromiso del Protocolo de Kioto.

El Protocolo de Kioto tuvo su origen en la Convención Marco de las Naciones Unidas sobre el Cambio Climático que fue aprobado en la Sede en las Naciones unidas, en Nueva York, el 9 de mayo de 1992. Esta Convención fue fruto de un proceso internacional de negociación a raíz de la publicación del Primer Informe de Evaluación del Panel Intergubernamental de Expertos sobre Cambio Climático (IPCC). En este informe se confirmaba la existencia y peligrosidad del fenómeno del cambio climático. El Protocolo, obligaba a 35 países industrializados a reducir una media de al menos un 5,2% las emisiones de gases de efecto invernadero tomando como referencia las emisiones de 1990. Sin embargo, ya en su origen no incluía a países desarrollados tan importantes como Estados Unidos y no imponía objetivos de reducción de los gases a los países en desarrollo como China, India, Brasil o México.

El texto da un impulso al *Fondo Verde* para el Clima y se propone que las ayudas a largo plazo de los países desarrollados alcancen los 100.000 millones de dólares al año antes de 2020, algo que se espera se concrete en la cumbre de Varsovia en 2013. Las partes avanzaron también en la creación de un fondo para que los países en desarrollo afronten los gastos derivados de las pérdidas y daños causados por el cambio climático.

B. Principio de Beneficencia

Tiene sus raíces en la ética médica: sanar al paciente, lo que implica beneficiarlo.

En el ámbito de la ética civil, el principio de beneficencia se expresa en la noción de que debemos hacer el bien a los demás. Sin embargo, como resulta legítimo que cada uno tenga su propia concepción de lo que es la vida buena y la felicidad, no es fácil definir en qué consiste hacer el bien.

La Conferencia de Río comenzaba bajo las más siniestras premoniciones, pero su éxito estuvo en plantear una Ética del comportamiento frente al Medio Ambiente. Se cuestionaron varios puntos de interés:

- Productividad y disponibilidad.- La civilización del lujo nos ha impuesto un consumo desenfrenado de materiales de primera necesidad así como de productos superfluos. En el terreno agrícola, por ejemplo, una serie de hechos que poseen un efecto rebote claramente negativo, algunos de ellos son:

- aceleración de los cultivos intensivos.
- utilización integral de la cosecha y, por tanto,
- empobrecimiento de la fracción orgánica del suelo
- uso de fertilizantes que aumentan la mineralización
- substitución de la mano de obra por maquinaria pesada, que aumenta la compactación del suelo
- uso generalizado de herbicidas y pesticidas de amplia persistencia
- selección para el consumo

- Fuentes no renovables de energía.- Cuando se plantea el uso de energías no renovables para incrementar el bienestar humano, la única posibilidad de rendimiento a plantearse es el de velocidad de consumo frente al beneficio conseguido; hay que señalar que es de estimación difícil.

- Importancia de la biodiversidad.- Definir biodiversidad puede resultar trivial, ya que todo el mundo es consciente de la enorme cantidad de especies de animales y vegetales que pueblan el planeta. Aún, por desgracia, cada vez somos más conscientes de la gran cantidad de especies que el ser humano está haciendo desaparecer del planeta. Los líquenes fijan el nitrógeno atmosférico transformándolos en nitrógeno orgánico, aminoácidos y proteínas.

Las grandes masas arbóreas mantienen la proporción de oxígeno atmosférico que hace habitable el planeta. Muchos animales y plantas sirven para nuestra alimentación básica. Algas y algunas fanerógamas purifican las aguas de los metales pesados.

C. Principio de No-Maleficencia

Reconoce la misma raíz que el principio de beneficencia, con el que originalmente estaba integrado; pero se separa de éste y recibe una formulación independiente cuando se

toma conciencia de que la obligación de no hacer daño a otros es más básica y exigente que la de hacerles el bien.

En la ética civil, el principio de no-maleficencia se traduce en el deber fundamental de no hacer daño a los demás, deber que nos es impuesto por la ley como condición indispensable de la vida en sociedad.

El Derecho al Desarrollo Sostenible, aplicando el Principio de Precaución. "Cuando existen amenazas de daños serios o irremediables, la falta de certeza científica total, no podrá ser usada como una razón para posponer medidas de costo-beneficio con el fin de evitar la degradación ambiental" Declaración de Río, 1992.

Los términos desarrollo sostenible, desarrollo perdurable, y desarrollo sustentable, se aplican al desarrollo socioeconómico, y su definición se formalizó por primera vez en el documento conocido como *Informe Brundtland* (1987), fruto de los trabajos de la Comisión Mundial de Medio Ambiente y Desarrollo de Naciones Unidas, creada en Asamblea de las Naciones Unidas en 1983. Dicha definición se asumió en el Principio 3º de la Declaración de Río (1992).

Los Objetivos como fundamento de valores y principios éticos, se centraran en: Fomentar la calidad de vida, Cultivar el potencial humano y Propiciar la participación de los más desfavorecidos. Vienen desarrollados por la Carta de la Tierra, 2000, que presenta una articulación comprensiva e integral de los valores y principios relacionados a la sostenibilidad. Este documento, el cual es una declaración de la ética global para un mundo sostenible.

Un ejemplo actual sería evaluar el posible daño que pudieran ocasionar organismos genéticamente manipulados, o el intento de una terapia génica que acarreara consecuencias negativas para el individuo.

D. Principio de Justicia

Proviene de la tradición filosófico-política dentro de la cual se lo ha concebido como la obligación de dar a cada uno lo que le corresponde, teniendo en cuenta la equidad; esto es, considerando los aportes de cada cual al bien común, pero cuidando especialmente que se satisfagan por lo menos las necesidades mínimas de los más postergados.

Los principios de no-maleficencia y de justicia pueden ser considerados como expresión del deber de no discriminación. El primero, ordena la no discriminación en el ámbito biológico, esto es, las personas no deben ser perjudicadas por el hecho de pertenecer a una raza, a un género, a un grupo etario. El segundo, persigue el mismo objetivo en el ámbito social. Los dos, entonces, pueden ser considerados como distintas expresiones del deber de no-maleficencia.

En las últimas décadas el concepto de justicia ambiental ha emergido con notable impulso como principio necesario para valorar situaciones geográficas y para orientar la toma de decisiones territoriales.

Uno de los autores que ha abordado con mayor amplitud teórica el concepto de justicia ambiental ha sido Wenz (1988). Establece el deber de los Estados de proporcionar acceso efectivo a los procedimientos judiciales y administrativos y los recursos necesarios para la obtención del resarcimiento de los perjuicios ambientales.

Los países industrializados, con menos población que los países pobres, contaminan más y derrochan más recursos. Para evitarlo debe establecerse una planificación territorial, una política territorial y aplicación de Sistemas de Información Geográfica (SIG), (EPA).

Planteamientos Bioéticos

La Declaración de Río contiene 27 principios cuyo enunciado constituye lo que se ha dado en llamar *Derechos de la Tierra*, que tratan de conciliar la utilización racional, beneficiosa y legítima de los recursos naturales con su conservación para los años venideros. Hay puntos que son específicamente importantes y que conviene resaltar aquí:

Principio 1, sobre que el ser humano es la especie más protegida en el ámbito planetario: Los seres humanos constituyen el centro de las preocupaciones relacionadas con el desarrollo sostenible. Tienen derecho a una vida saludable y productiva en armonía con la Naturaleza.

Principio 3, sobre el concepto antropocéntrico de la gestión ambiental: El derecho al desarrollo debe ejercerse de tal forma que responda equitativamente a las necesidades de desarrollo y ambientales de las generaciones presentes y futuras.

Principio 4, sobre que dicho desarrollo no podrá ejercerse con independencia de la protección ambiental: ..... reducir las disparidades en los niveles de vida y responder mejor a las necesidades de la mayoría de los pueblos.

Principio 8, sobre los conflictos entre el desarrollo económico e igualdad quedan patentes: Para alcanzar el desarrollo sostenible y una mejor calidad de vida para todas las personas, los Estados deberían reducir y eliminar los sistemas de producción y consumo insostenibles y fomentar políticas demográficas apropiadas.

Principio 9: Los Estados deberían cooperar para reforzar la creación de capacidades endógenas para lograr un desarrollo sostenible, aumentando el saber científico mediante el intercambio de conocimientos científicos y tecnológicos, intensificando el desarrollo, la adaptación,

la difusión y la transferencia de tecnologías, entre estas tecnologías nuevas e innovadoras.

Principio 14, sobre el desequilibrio de información y/o educación: Los Estados deberían cooperar efectivamente para desalentar y evitar la reubicación y la transferencia a otros Estados de cualesquiera de las actividades y sustancias que causen degradación ambiental grave o se consideren nocivas para la salud humana.

Principio 15, sobre el rigor científico: Cuando haya peligro de daño grave e irreversible, la falta de certeza científica absoluta no deberá utilizarse como razón para proteger la adopción de medidas eficaces en función de los costos para impedir la degradación del medio ambiente.

Principio 17, sobre la evaluación del impacto ambiental: Los Estados deberán notificar inmediatamente a otros Estados de los desastres naturales u otras situaciones de emergencia que pueden producir efectos nocivos súbitos en el medio ambiente de esos Estados. La comunidad internacional deberá hacer todo lo posible por ayudar a los Estados que resulten afectados.

Otro planteamiento en Medio Ambiente es el Consumo responsable, mediante la *regla de las tres erres*, (3R), Reducir, Reutilizar y Reciclar, es una propuesta que pretende desarrollar hábitos generales responsables como el consumo responsable.

Este concepto hace referencia a estrategias para el manejo de residuos que buscan ser más sustentables con el medio ambiente y específicamente dar prioridad a la reducción en el volumen de residuos generados.

Durante la Cumbre del G8 en junio de 2004, el Primer Ministro del Japón, Koizumi Junichiro, presentó la Iniciativa tres erres que busca construir una sociedad orientada hacia el reciclaje. En abril de 2005 se llevó a cabo una asamblea de ministros en la que se discutió con Estados Unidos, Alemania, Francia y otros 20 países la manera en que se puede implementar de manera internacional acciones relacionadas a las tres erres.

Al Reducir, disminuye el impacto en el medio ambiente. La reducción puede realizarse en dos niveles: reducción del consumo de bienes o de energía. De hecho, actualmente la producción de energía produce numerosos desechos (desechos nucleares, dióxido de carbono, etc.).

Reducir la emisión de gases contaminantes, nocivos o tóxicos evitará la intoxicación animal o vegetal del entorno si llega a cotas *no nocivas*. Países europeos trabajan con una importante política de la reducción, y con el lema: *La basura es alimento (para la tierra)* producen productos sin contaminantes (100% biodegradables), para que cuando acabe su vida útil no tenga impacto en el medio, o éste sea lo más *reducido* posible.

Reutilizar, esta R, se basa en *reutilizar* un objeto para darle una segunda vida útil. Todos los materiales o bienes pueden tener más de una vida útil, bien sea reparándolos para un mismo uso o con imaginación para un uso diferente. Utilizar la otra cara de las hojas impresas, rellenar botellas. El papel usado se puede transformar en pulpa y crear nuevas hojas para escribir.

Reciclar, ésta es una de las *erres* más populares debido a que el sistema de consumo actual ha preferido usar envases de materiales reciclables (plásticos y bricks, sobre todo), pero no biodegradables. El vidrio y la mayoría de plásticos se pueden reciclar calentándolos hasta que se funden y dándoles una nueva forma. Es como utilizar algo de su principio, aunque la eficiencia no es del cien por cien en general. En el caso del vidrio en concreto, sí es completamente reciclable: de una botella se podría obtener otra botella.

A medida que se ha ido profundizando en el discurso sobre las tres erres ecológicas, se proponen tres erres más:

- Repensar nuestros hábitos y modo de vida, especialmente con respecto a cómo definimos nuestras necesidades básicas.
- Reestructurar el sistema económico para que el enfoque principal cambie de la maximización de ganancias al bienestar de la gente (sin excluir a ningún grupo) y que se incluyan los costos sociales y ambientales en el cálculo final de los bienes de consumo.
- Redistribuir, para que todos tengamos un acceso equitativo a los recursos, ya que actualmente existe la tecnología, los recursos y la manera de satisfacer las necesidades de todos.

Es en el Medio Ambiente, en donde un pilar de la aplicación de la bioética esta en la Educación Ambiental; teniendo en cuenta la Carta de Belgrado, realizada en octubre de 1975, los Objetivos de la Educación Ambiental a nivel mundial son las siguientes:

- Ayudar a las personas y a los grupos sociales a que adquieran mayor sensibilidad y conciencia sobre el cuidado del medio ambiente, creando soluciones viables para el mantenimiento óptimo del mismo.
- Desarrollar actitudes responsables en relación con la protección al ambiente.
- Adquirir hábitos y costumbres acordes con una apropiación cuidadosa de los recursos de uso cotidiano y los medios de transporte.
- Conocer la labor de las principales organizaciones gubernamentales y no gubernamentales, nacionales e internacionales, comprometidas con la problemática ambiental mundial.
- Distinguir las causas que alteran el ambiente.

La Declaración de la Conferencia Intergubernamental de Tbilisi sobre Educación Ambiental. Tbilisi, octubre 14-26, 1977. CDEA, acuerda incorporar la educación ambiental a los sistemas de educación, a las estrategias, modalidades y cooperación internacional en materia del ambiente. Mencionó la necesidad de sensibilizar y modificar actitudes, promover la participación directa y la práctica comunitaria en soluciones de los problemas ambientales. Una educación ambiental basada en la pedagogía de la acción y para la acción, considerando al medio ambiente en su totalidad.

Para la implementación de un programa eficiente en educación ambiental se requieren lo siguiente:

- Coordinar los conocimientos en humanidades, ciencias sociales y ciencias del medio ambiente.
- Estudiar una comunidad de seres vivos en sus condiciones naturales.
- Dar a conocer una variedad de problemas.
- Discernir los aspectos importantes de los banales en un problema para aplicar así las soluciones correctas.
- Enseñar soluciones generales aplicables a diversas situaciones análogas.
- Fomentar las cualidades personales para superar los obstáculos y desarrollar las actitudes.

La Cumbre de la Tierra en Río, con su Declaración de la Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente Humano. Estocolmo, junio 5-16 de 1972. CDEA, Educación Ambiental, dedica el Capítulo 36 al fomento de la educación hacia el desarrollo sostenible, capacitación y aumento de conciencia de la comunidad. El tratado de educación ambiental hacia sociedades sustentables y de responsabilidad global, señala a la educación como un acto político de transformación y como proceso permanente basado en el respeto a todas las formas de vida, con perspectiva holística y pensamiento crítico e innovador.

Bibliografía

1. Beauchamp, T.L. & Childress, J.F. (1994).- Principles of Biomedical Ethics *(PBE)*, 4a Ed., New York Oxford, Oxford U.P.

2. Capó, M. A. (1999).- Consideraciones Bioéticas y Dentológicas en las Ciencias Veterinarias. Discurso de Ingreso en la Real Academia de Ciencias Veterinarias. Madrid.

3. Capó, M. A. (2007).- Principios de Ecotoxicología. Ed. Tebar. Madrid. España.

4. Carta de la Tierra. Naciones Unidas, (2000). www.earthcharternaction.org/contenido/.

5. Drane, J. F. (1994).- Clinical Bioethics. Theory and Practice in Medica-Ethical Decision Marking. Ed. Sheed & Ward. Kansas City, MO.

6. Environmental Protection Agency, (EPA), enlace *Environmental justice* en: www.epa.gov/compliance/environmentaljustice/index.html.

7. Pérez de Nucci, A. M. (2000).- Bioética y Medio Ambiente. El gran desafío del siglo XXI. Cuadernos de Bioética. 2000/2ª.

8. Potter, V. R. (1988). - *Global Bioethics. Building on the Leopold legacy.* Michigan: Michigan State University Press. USA.

9. Ruiz, A. (1987).- Fundamentos éticos de la relación del hombre con la naturaleza. p 243-253; En N. López, A. Ruiz, A. Llano, F. Ponz. (1987).- Deontología Biológica. Facultad de Ciencias. Universidad de Navarra. Pamplona.

10. Stern, P. (1992).- Global Enviroment Change. Understanding the Human Dimensions. National Research Council. Washington, DC, p.25; En M. Ludevid (1996).- El cambio global en el medio ambiente. Introducción a sus causas humanas. Marcombo. Boixareu Editores. Barcelona.

11. Truhaut, R: (1975).- Ecotoxicology. A New Branch of Toxicology: A General Survey of its Aims Methods, and Prospects. En A.D. McIntyre y C.F. Mills (eds.) (1975).- Ecological Toxicology Research: Effects of Heavy Metal and Organohalogen Compounds. Plenium Press. New York.

12. Wenz, P. S. (1988).- Environmental Justice. Ed. State University of New York Press. Albany NY.

13. Vesilind, P.A.; Peirde, J.J.; Weiner, R.F. (1994).- Enviromental Engineering, 3rd edn, Butterworth-Heinneman, Oxford; En G. Kiely (1999).- Ingeniería Ambiental. Fundamentos, entornos, tecnologías y sistemas de gestión. Ed. McGraw Hill. Madrid.

eISSN 2255-0569

LLIBRES

30 Años de VIH-SIDA. Balance y nuevas perspectivas de prevención, de Javier de la Torre (ed.)

Joan March Noguera

Aquesta obra coordinada pel doctor en dret Javier de la Torre, especialista en el filòsof escocès Alasdair MacInttyre (1929-), director de la Càtedra de Bioética de la Universidad Pontificia Comillas és el resultat d'un treball desenvolupat en el marc del Campus d'Excelencia Internacional Aristos Campus Mundus 2015. Formen part d'aquest Campus sis universitats jesuïtes, tres espanyoles (Deusto, Pontificia Comillas i Ramon Llull) i tres nord-americanes (Georgetown, Boston College i Fordham). Han participat en la redacció d'aquesta obra de 600 pàgines, editada l'any 2013 per la Universidad Pontificia Comillas al voltant de 40 investigadors, fonamentalment de les àrees de bioètica, medicina, psicologia i sociologia que analitzen des de les seves especialitzats les repercussió que ha tingut sobre la població mundial la SIDA des de que es va detectar el primer cas l'any 1981.

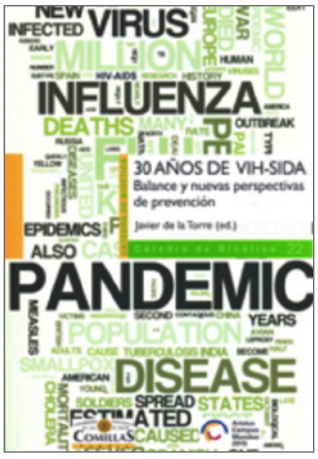
A la introducció els autors diuen el següent:

El objetivo de la publicación internacional de este proyecto es ofrecer una perspectiva global del VIH- SIDA desde diversos contextos concretos y desde los diversos problemas sociales concretos. El proyecto pretende mostrar un puzzle lo más ajustado posible de los diversos rostros del SIDA desde lo concreto y desde su evolución en los últimos treinta años. Más allá de los avances científicos, de las reflexiones desde los principios de la bioética y de la conquista de ciertos derechos, queremos volver la mirada hacia las zonas que siguen asoladas por la enfermedad y hacia las personas que la sufren, especialmente las mujeres y los niños.

Al llarg dels 32 capítols de l'obra s'analitzen, en castellà, anglès o portuguès segons la universitat de procedència dels redactors de cada un dels capítols, temes tan importants com *El VIH-SIDA: ¿un problema de Justicia Global?* tractat en el primer capítol pel jesuïta Jorge José Ferrer, professor de Bioètica de la Pontifícia de Comillas; *Church politics and HIV prevention: Why is the condom question so significant and so neuralgic?* tractat en el Capítol XI pels professors del Boston College, els jesuïtes Jon D. Fuller i James F. Keenan; *Atención integral a pacientes con SIDA en situación de marginación social. 20 años de experiencia*. tractat al Capítol XV pel doctor en medicina Joan Bertran Muñoz, metge de l'Unitat de Cures Pal·liatives per a malalts amb VIH de l'Unitat Sòcio-sanitaria Sant Joan de Déu de Barcelona; *Sexo, mentiras y prevención del VIH/SID,* tractat en el Capítol XXIX per Javier de la Torre.

En conjunt ens trobam una obra que ens dona una visió completa de com se troba el tractament dels malalts de SIDA avui en dia i quines son les perspectives de futur per atendre els malalts i a tot. el seu entorn.

Crec que la millor forma d'adonar-nos de la intenció ultima dels coordinadors de l'obra és reproduir les paraules que Javier de la Torre cita del poeta anglès John Donne (1751-1631): *"Ningún hombre es una isla, algo completo en sí mismo; todo hombre es un trozo del continente; una parte del océano... La muerte de cualquier hombre me enpequeñece, porque yo formo parte de la Humanidad; por tanto, nunca se te ocurra preguntar por quién dobla la campana; dobla por ti".*



www.ramib.org

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

President	Macià Tomàs Salvà
Vicepresident	
Secretari General	Antonio Cañellas Trobat
Vicesecretari	Josep F. Forteza Albertí
Tresorer	Joan Besalduch Vidal
Bibliotecari	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
M.I. 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
Excm. 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.medicinabalear.org