

MEDICINA DEL TRABAJO



Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo

Vol. 18 • Nº 3 diciembre 2009

www.aeemt.com

ORIGINALES

Utilización de marcadores genéticos de la CYP2E1 en la valoración de riesgos de exposición laboral a estireno mediante control biológico

M.J. Prieto Castelló, A. Cardona Llorens, D. Marhuenda Amorós, J.M. Roel Valdés

Actuación laboral frente a la exposición a amianto

Á.M. Canelo González

Reincorporación laboral de trabajadores con cardiopatía, según el tipo de trabajo y la realización de un programa de rehabilitación cardiaca en Málaga

F.J. García Ruiz, M.I. Alonso Calderón, F. Pérez Sánchez, A.M. Gómez González, Á. Montiel Trujillo, J. Mora Robles

CASOS CLÍNICOS

Trabajador con sintomatología respiratoria expuesto a sustancias químicas

M.ºE. González Domínguez, J.M. Romero Sánchez, J.L. Alfaro Basilio

Leptospirosis icterohemorrágica. A propósito de un caso

J. Guevara Lara, A. Delgado Lacosta



**NO HAY
DOLOR**
Hay Calmatel®

www.nohaydolor.info

Lesión / Prevención / Tratamiento

Marcel Zamora te recomienda
www.nohaydolor.info

De la mano de **Marcel Zamora** (7 veces campeón del IRONMAN) y de nuevas imágenes en 3D descubre el origen, la prevención y el tratamiento de las lesiones leves más comunes en el deporte. Calmatel te ofrece esta web que te ayudará a comunicar con tu paciente en cualquier tipo de lesión o patología osteomuscular.

Calmatel®
Piketoprofeno



www.nohaydolor.info no pretende suplir la consulta de un médico especialista al que debemos acudir inmediatamente en caso de duda ante una posible lesión, pero si que nos ayudará a conocer como prevenirla.

Marcel Zamora, 7 veces campeón del IRONMAN.

Prevención de los trastornos osteomusculares: estudio postural y análisis del gesto

En el marco del VII Congreso Español de Medicina y Enfermería del Trabajo, celebrado en Sevilla, Ángel Sorube y Carlos Cabrera, ambos fisioterapeutas y especialistas en ergonomía, impartieron un taller centrado en la prevención de los trastornos osteomusculares en los trabajadores.

A lo largo de la historia de la humanidad, el modo y la forma de trabajar del ser humano, así como la aparición y la evolución de las distintas actividades que el hombre ha ido desarrollando para lograr adaptarse a las nuevas



Carlos Cabrera

condiciones impuestas por la sociedad y el medio ambiente, han facilitado el desarrollo de nuevos trastornos que son específicos para cada uno de los puestos de trabajo pasados y actuales. Éste es el principal motivo de que estemos asistiendo a la aparición de una *evolución postural y del gesto* dentro del ámbito laboral, con una mayor incidencia en estas últimas décadas.

Métodos

Tanto Ángel Sorube como Carlos Cabrera piensan que “el planteamiento correcto de la información que se suministre durante el curso deberá ir dirigido a enseñar al operario cuáles son las lesiones que podrían producirse con la utilización de una postura incorrecta, y a estimular que sea el propio trabajador quien, con esta información, determine cómo deberá corregirse la postura”. Y añadieron que “la metodología de enseñanza que en la actualidad desarrollamos (con eficacia comprobada) consiste en el razonamiento, comprensión e interiori-



zación por parte del trabajador de lo que le está ocurriendo en cualquiera de los gestos, posturas y movimientos que en el curso de su actividad laboral puedan representar un desencadenante de cualquier tipo de alteración o trastorno que pueda afectarle, a nivel tanto laboral como personal”.



Ángel Sorube

Objetivos

El objetivo final de estos cursos es lograr que los trabajadores consigan solucionar o evitar el empeoramiento de sus dolencias mediante una serie de ejercicios y/o estiramientos que puedan realizar activa e individualmente por sí mismos; en otras palabras, crear una cultura preventiva con respecto a las posibles alteraciones o trastornos que puedan sufrir.

Para lograr este fin se realizarían los ejercicios y/o estiramientos de una forma analítica y/o global, pero siempre comprensible y asimilable para el trabajador, adaptándolos a las características y necesidades individuales de cada uno de ellos.

Para finalizar la sesión, a todos los asistentes se les entregaría una documentación completa y fácil de usar con toda la información necesaria para continuar por sí mismos los ejercicios y/o estiramientos aprendidos y practicados durante el curso, de forma que la labor preventiva que el propio curso tiene pueda proseguir una vez finalizado éste, tanto en el centro de trabajo como en el propio domicilio del trabajador.

Este taller fue promovido por Almirall, dado su compromiso con el área osteomuscular. Dentro de este compromiso, se presentó la web www.nohaydolor.com, donde, de una manera visual y didáctica, se aborda la prevención y tratamiento de las lesiones deportivas leves. A partir de este taller se inicia una segunda fase dicha web, en la que se incluirá el área de salud laboral.

REVISTA INCLUIDA EN EXCERPTA MEDICA/EMBASE
 ÍNDICE BIBLIOGRÁFICO ESPAÑOL EN CIENCIAS DE LA SALUD (IBECS)

Consejo de Redacción

Director

Dr. Javier Hermoso Iglesias

Fundador de la revista

Dr. Javier Sanz González

Comité de Redacción

Dra. M^a Teresa del Campo Balsa

Dra. Carmen Muñoz Ruipérez

Dr. Pedro Ortiz García

Dr. Luis Reinoso Barbero

Consejo Editorial

Dra. Encarnación Aguilar Jiménez (Valencia)
 Dr. Enrique Alday Figueroa (Madrid)
 Dr. Felipe Álvarez de Cozar (Madrid)
 Dr. Juan José Álvarez Sáenz (Madrid)
 Dr. Maurice Amphoux (Francia)
 Dr. Héctor Anabalón Aburto (Chile)
 Dr. Vicente Arias Díaz (Madrid)
 Dr. Fernando Bandrés Moya (Madrid)
 Dr. Juan Ángel Bartolomé Martín (Madrid)
 Dra. Blanca Bell Martínez (Zaragoza)
 Dr. Antonio Botija Madrid (Madrid)
 Dr. Ramón Cabrera (Málaga)
 Dr. Manuel Carrasco Mallén (Madrid)
 Dr. Víctor Manuel Casaus Andreu (Zaragoza)
 Dr. José Couceiro Follente (La Coruña)
 Dr. Juan José Díaz Franco (Madrid)
 Dr. Eladio Díaz Peña (Madrid)
 Dr. Manuel Figueroa Pedrosa (Guipúzcoa)
 Dr. Enrique Galindo Andújar (Madrid)
 Dr. Antonio García Barreiro (Madrid)
 Dr. Fernando García Escandón (Madrid)
 Dr. Miguel García Munilla (Madrid)
 Dr. José González Pérez (Madrid)
 Dr. Alfredo Gracia (Zaragoza)
 Dr. Antonio Granda Ibarra (Cuba)

Dr. Pedro A. Gutiérrez Royuela (Madrid)
 Dr. Javier de las Heras Calvo (Madrid)
 Dr. Jesús Hermoso de Mendoza (Navarra)
 Prof. Dr. Hubert Kahn (Estonia)
 Dr. Antonio Iniesta (Madrid)
 Dr. Antonio Jiménez Butragueño (Madrid) †
 Dr. José Ramón de Juanes Pardo (Madrid)
 Dr. Eugenio Laborda (Madrid)
 Dr. Héctor M. Lavalle (Argentina)
 Dr. Rafael Llopis (Madrid)
 Dr. Enrique Malboysson Correcher (Madrid)
 Dr. Juan Luis Manzano Medina (Madrid)
 Dr. Gregorio Martín Carmona (Madrid)
 Dr. Luis Nistal Martín de Serrano (Madrid)
 Dra. Begoña Martínez Jarreta (Zaragoza)
 Dr. Ignacio Moneo (Madrid)
 Prof. Dr. José Palacios Carvajal (Madrid)
 Dr. Francisco Pérez Bouzo (Santander)
 Dr. Eugenio Roa Seseña (Valladolid)
 Dr. Juan Manuel Rodríguez Meseguer (Madrid)
 Dr. Antonio Rodríguez Noriega (Madrid)
 Prof. Dr. Enrique Rojas Montes (Madrid)
 Dr. F. Javier Sánchez Lores (Madrid)
 Dr. Francisco Villarejo Ortega (Madrid)

Sumario

Editorial	119
 Originales	
Utilización de marcadores genéticos de la CYP2E1 en la valoración de riesgos de exposición laboral a estireno mediante control biológico ...	120
M.J. Prieto Castelló, A. Cardona Llorens, D. Marhuenda Amorós, J.M. Roel Valdés	
Actuación laboral frente a la exposición a amianto	134
Á.M. Canelo González	
Reincorporación laboral de trabajadores con cardiopatía, según el tipo de trabajo y la realización de un programa de rehabilitación cardiaca en Málaga	137
F.J. García Ruiz, M.I. Alonso Calderón, F. Pérez Sánchez, A.M. Gómez González, Á. Montiel Trujillo, J. Mora Robles	
 Casos clínicos	
Trabajador con sintomatología respiratoria expuesto a sustancias químicas	153
M.E. González Domínguez, J.M. Romero Sánchez, J.L. Alfaro Basilio	
Leptospirosis icterohemorrágica. A propósito de un caso	158
J. Guevara Lara, A. Delgado Lacosta	
 Agenda	 161
 Normas de presentación de manuscritos	 162

Contents

Editorial	119
Original papers	
Use of genetic markers for CYP2E1 in the assessment of risks through occupational exposure to styrene using biologic controls	120
M.J. Prieto Castelló, A. Cardona Llorens, D. Marhuenda Amorós, J.M. Roel Valdés	
What to do in occupational medicine when faced with asbestos exposure	134
Á.M. Canelo González	
Return to work of workers with heart disease according to the type of work and attendance to a cardiac rehabilitation program in Málaga	137
E.J. García Ruiz, M.I. Alonso Calderón, F. Pérez Sánchez, A.M. Gómez González, Á. Montiel Trujillo, J. Mora Robles	
Clinical cases	
Respiratory symptoms in a chemical-exposed worker	153
M.E. González Domínguez, J.M. Romero Sánchez, J.L. Alfaro Basilio	
Icterohaemorrhagic leptospirosis. Report of a case	158
J. Guevara Lara, A. Delgado Lacosta	
Agenda	161
Instructions for authors	162

Editorial

Premios Trabajos de Investigación VII CEMET

*En lo tocante a la ciencia, la autoridad de un millar
no es superior al humilde razonamiento de una sola persona.*

GALILEO GALILEI (1564-1642)

Uno de los objetivos primordiales de nuestra Asociación ha sido siempre el desarrollo de la investigación en Medicina del Trabajo como elemento fundamental para desarrollar nuestra especialidad.

Nuestra querida revista *MEDICINA DEL TRABAJO*, que pronto cumplirá veinte años desde su fundación, siempre ha sido un instrumento de divulgación de conocimiento a disposición de todos aquellos compañeros que han querido dar a conocer sus trabajos y experiencias profesionales a través de la publicación de artículos científicos.

Otro cauce de expresión de las inquietudes y proyectos de los investigadores han sido los Congresos Españoles de Medicina y Enfermería del Trabajo (CEMET) que organiza la Asociación con carácter bienal desde su inicio en 1998 en Santa Cruz de Tenerife, al que siguieron Zaragoza, Madrid, Barcelona, Valencia, de nuevo Madrid y finalmente Sevilla, en octubre de 2009.

Es de destacar el notable incremento de los artículos publicados en las distintas categorías que optan a concurso dentro de estos CEMET, no sólo por el número de trabajos presentados, sino también por la inmejorable calidad científica de éstos, de forma que hemos pasado de los escasos treinta artículos de los primeros congresos a los 180 trabajos presentados en el último.

También es de destacar la creación de nuevas categorías de trabajos premiados, como el de mejor trabajo de investigación, que supone un esfuerzo importante en su elaboración por las normas exigidas para su presentación y que va ganando también en participantes.

Desde la Junta Directiva de la Asociación, consideramos fundamental dedicar este número de la revista a reconocer el esfuerzo de todos y cada uno de los autores que se presentaron en el último congreso, publicando los trabajos de los autores premiados, que ajustaron a las nuevas normas de publicación de la revista.

Queremos desde este número de la revista animar a seguir publicando e investigando en Medicina del Trabajo como criterio de calidad, eficiencia y buen hacer profesional, y que consideramos sin lugar a dudas que es fundamental para el desarrollo y prestigio de nuestra especialidad.

Javier Hermoso Iglesias
Director de la revista *MEDICINA DEL TRABAJO*

Utilización de marcadores genéticos de la CYP2E1 en la valoración de riesgos de exposición laboral a estireno mediante control biológico

María José Prieto Castelló, Antonio Cardona Llorens, Dolores Marhuenda Amorós, José María Roel Valdés

Departamento de Patología y Cirugía. Facultad de Medicina.

Escuela Profesional de Medicina del Trabajo. Universidad Miguel Hernández. San Juan (Alicante)

Correspondencia:

María José Prieto Castelló

Departamento de Patología y Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández

Ctra. Alicante-Valencia, km 87. 03550 San Juan (Alicante)

Correo electrónico: mjose.prieto@umb.es

Fecha de recepción: 02/11/09

Fecha de aceptación: 21/12/09

Este trabajo ha sido galardonado con el Premio de Investigación en Medicina y Enfermería del Trabajo en el VII Congreso Español de Especialistas en Medicina y Enfermería del Trabajo

Hemos estudiado la utilidad del genotipado y fenotipado de la enzima CYP2E1 para la evaluación del riesgo de exposición laboral a estireno, correlacionando los datos obtenidos con los indicadores biológicos habituales en programas de Salud Laboral (ácidos mandélico y fenilgloxílico, principales metabolitos urinarios del estireno). Se examinaron 49 trabajadores con exposición conocida a estireno y un grupo control, determinándose mRNA de CYP2E1 en sangre y polimorfismos de la enzima en muestras de mucosa oral. Nuestros resultados muestran que el efecto combinado del fenotipo de CYP2E1 y del genotipo de los alelos CYP2E1*5B y CYP2E1*6 puede explicar en parte la variabilidad en la excreción urinaria de metabolitos del estireno. La técnica de obtención de material biológico a partir de la mucosa oral puede ser de interés en el ámbito laboral.

Palabras clave: Estireno. Biomarcadores. Genotipo. Fenotipo. Polimorfismos. Mucosa bucal. Citocromo P450 2E1.

USE OF GENETIC MARKERS FOR CYP2E1 IN THE ASSESSMENT OF RISKS THROUGH OCCUPATIONAL EXPOSURE TO STYRENE USING BIOLOGIC CONTROLS

We have studied the usefulness of geno and phenotyping of the enzyme CYP2E1 for the assessment of risk through occupational exposure to styrene and correlated the results achieved with the habitual biologic markers in Occupational Health programmes (mandelic and phenylglyoxylic acids, the main urinary metabolites of styrene). The study group comprised 49 workers with known exposure to styrene and a control group; CYP2E1 mRNA in blood and enzyme polymorphisms in samples of the oral mucosa were assessed. Our results show that the combined affects of CYP2E1 phenotype and of the CYP2E1*5B and CYP2E1*6 allele genotype may in part explain the variability in the urinary excretion of styrene metabolites. The sampling technique for biologic material from the oral mucosa may be useful in the occupational environment.

Keywords: Styrene. Biomarkers. Genotype. Phenotype. Polymorphisms. Oral mucous. Cytochrome P450 2E1.

Introducción

El estireno (vinilbenceno) es uno de los más importantes monómeros insaturados de la familia del benceno. Se utiliza ampliamente en la producción de polímeros y copolímeros y en la fabricación de resina de poliésteres en la industria de plásticos reforzados con fibra de vidrio. La demanda de productos fabricados a base de estas resinas de poliéster se ha visto incrementada de una forma notable, extendiéndose a sectores consumidores amplios y diversos tales como la fabricación de material eléctrico, la construcción, la industria del mármol, los vehículos de transporte por carretera, el material ferroviario, los electrodomésticos, las máquinas electrónicas, etc. Concretamente el uso de resinas de poliéster con estireno en el reforzado del mármol, uno de los sectores industriales más extendidos en el ámbito geográfico de la Comunidad Valenciana, da lugar a importantes riesgos higiénicos de tipo químico por la emisión de concentraciones elevadas de estireno en el ambiente laboral durante su empleo en líneas de reforzado y masticado de tablas y losas, por la carencia de sistemas de extracción localizada o por su mal funcionamiento. También son importantes las exposiciones en industrias de fabricación de plásticos, especialmente en la laminación por proyección, y en los astilleros.

En las condiciones habituales de su uso en la industria, el estireno penetra en el organismo principalmente por inhalación, aunque también puede absorberse por vía cutánea. Hasta el 3% del estireno absorbido es eliminado de forma inalterada, alrededor del 90% es biotransformado a ácidos mandélico (MD) y fenilglioílico (FG) y excretado en orina, y una pequeña fracción escapa a la transformación metabólica y se elimina en orina como tal (para una revisión, ver Guillemin y Berode, 1988).

Muchos estudios han tratado de evaluar los riesgos higiénicos por inhalación de vapores de estireno en personal expuesto, mediante la determinación de las concentraciones ambientales de estireno y la búsqueda de indicadores biológicos de impregnación por este xenobiótico. Así, desde hace años, es rutinario realizar el control biológico de la exposición a estireno mediante la determinación de las concentraciones urinarias

de los dos principales metabolitos del estireno –FG y MD al finalizar el turno de trabajo–, para los cuales organismos como la Asociación de Higienistas Americanos (ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists) y en España el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) han establecido unos valores límite de exposición para su utilización en la práctica de la higiene industrial (ACGIH, 2008; INSHT, 2008).

Hasta ahora, los métodos de control biológico y los valores límite biológicos correspondientes a los indicadores propuestos utilizados en medicina ocupacional han sido desarrollados bajo la asunción de que diferentes individuos no difieren significativamente en sus capacidades de biotransformación; sin embargo, en los últimos años, han sido demostradas o al menos sugeridas variaciones genéticas determinadas en las actividades de las enzimas responsables de la biotransformación de tóxicos. Así, para los genes CYP2E1, EPHX, GSTM1 y GSTT1 se han descrito diferentes polimorfismos (Fritsche, 2000) cuya significación e influencia en la excreción de los metabolitos del estireno no está todavía muy clara. Dada la gran variabilidad interindividual en la excreción urinaria de los ácidos FG y MD, sería interesante estudiar la utilidad de algunas enzimas responsables de la metabolización, en particular, de sus genotipos y fenotipos, en la interpretación de los resultados de control biológico (Haufröid *et al.*, 2002).

La CYP2E1 ha sido identificada como la principal isoforma del citocromo P450 implicada en el metabolismo del estireno en humanos y participa en la primera etapa de oxidación a óxido de estireno (7,8-óxido de estireno), metabolito intermediario, considerado carcinogénico y genotóxico (Jenkins y Fennell, 1994). El óxido de estireno es principalmente hidrolizado a estirenglicol por la EPHX1, y posteriormente oxidado por la deshidrogenasa a los principales metabolitos urinarios, MD y FG (ruta principal). Una ruta metabólica minoritaria (sobre el 1% del estireno absorbido) es la conjugación del óxido de estireno con GSH vía glutatión S-transferasas (GST).

Los niveles más altos de la enzima CYP2E1 se encuentran en el hígado, aunque también está expresada

en tejidos extrahepáticos (pulmón, riñón, mucosa nasal y médula ósea) (Viera *et al.*, 1998). Además, esta isoenzima se expresa en linfocitos circulantes y permite la cuantificación de su ARNm en sangre periférica (Haufrond *et al.*, 2001) ya que se encuentra influenciada por los mismos factores que afectan a la concentración de la enzima hepática (Raucy *et al.*, 1997).

La enzima CYP2E1 presenta polimorfismos en humanos. Los más frecuentes polimorfismos estudiados son el RFLPs PstI/RsaI, localizado en la región 5' del gen CYP2E1*5B (Hayashi *et al.*, 1991), y el DraI, localizado en el intrón 6 (Uematsu *et al.*, 1991), CYP2E1*6. Para estudiar los polimorfismos de esta enzima se utilizan normalmente muestras de sangre, técnica esta que presenta el inconveniente de su invasividad, particularmente cuando pretende utilizarse en el ámbito de la salud laboral. La extracción de ADN a partir de muestras de mucosa bucal puede efectuarse de manera menos invasiva.

Estudios previos en humanos han mostrado considerables diferencias interindividuales en la actividad enzimática del citocromo P450 (Raunio *et al.*, 1995), cuyos efectos *in vivo* se traducen en diferentes sensibilidades a los tóxicos químicos y en un potencial riesgo de toxicidad debido al perfil enzimático del individuo. Los distintos genotipos podrían, al menos en parte, estar relacionados con los diferentes niveles individuales de la expresión de la actividad enzimática.

En los programas de vigilancia de la salud, confiar en medidas únicas para estimar las exposiciones de los trabajadores podría llevarnos a una interpretación muy pobre de los efectos de la exposición crónica. Por contra, la cuantificación de las fuentes de variación intra e interindividuales proporcionaría una información útil que puede usarse para diseñar estrategias de muestreo óptimas y la recogida de datos suficientes para estimar las exposiciones de los trabajadores de manera fiable al evaluar riesgos de salud asociados (Symanski *et al.*, 2001). Un abordaje completo a la hora de valorar los riesgos de exposición a tóxicos laborales debería incluir diferentes aproximaciones, la determinación del más amplio espectro posible de marcadores de exposición y de la susceptibilidad individual, así como del efecto biológico.

A la luz de los datos actuales, son necesarios estudios adicionales sobre la genotoxicidad del estireno en personas expuestas, estudios que deberían cubrir áreas importantes sobre susceptibilidad individual (enzimas reparadoras y metabolizantes, distribución de polimorfismos genéticos).

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la utilidad del genotipo y fenotipo de la enzima CYPE21 como herramienta para la evaluación de los riesgos de exposición laboral a estireno y correlacionar los datos obtenidos con los indicadores biológicos habitualmente utilizados en los programas de vigilancia de la salud laboral: sus principales metabolitos en orina (MD y FG).

Material y métodos

Sujetos y diseño del estudio

Se ha seleccionado una población de trabajadores expuestos a estireno procedentes de una misma empresa que utiliza resina de poliéster reforzada con fibra de vidrio en el proceso de fabricación. Igualmente, se seleccionó una muestra de trabajadores del mismo rango de edad y sexo y sin historia de exposición a disolventes que fue utilizada como grupo control. El grupo de expuestos está constituido por una muestra de 49 trabajadores varones, con una media de edad de 34,4 años (rango: 20-56 años). El grupo control está constituido igualmente por 49 trabajadores varones, con una media de edad de 38,3 años (rango: 24 -56 años) pertenecientes a diferentes empresas que realizan actividades en las que no se emplea ningún tipo de agente químico. Se ha descartado, a su vez, que estos trabajadores del grupo control estuvieran expuestos a algún agente de riesgo tóxico de origen extralaboral.

Dentro del protocolo de los exámenes de salud periódicos practicados a estos trabajadores por el servicio de prevención correspondiente, se les pasó una encuesta en la que se recogían aspectos higiénico-laborales y médico-clínicos relacionados con la exposición a estireno, y se les realizó análisis clínicos en sangre y orina, para determinar el estado de salud y su pertinencia en el estudio. Al mismo tiempo, se tomaron muestras de mucosa bucal y de sangre para el análisis del genotipado y

fenotipado de la enzima CYP2E1 (análisis de polimorfismos en mucosa bucal y cuantificación de ARNm en sangre). Mediante visita a la empresa en jornada laboral se tomaron muestras ambientales y, finalizado el turno de trabajo, muestras de orina para la determinación de los indicadores biológicos del estireno (FG y MD en orina), lo que nos permite cuantificar la exposición, a nivel ambiental y biológico. Los datos experimentales obtenidos se informatizaron y codificaron para su tratamiento estadístico; se valoró la influencia de los diferentes factores ocupacionales y extraocupacionales en los niveles de los indicadores, y se estudiaron las relaciones de los polimorfismos de la isoenzima P450 CYP2E1 y del ARNm del citocromo CYP2E1 con los indicadores biológicos.

Tanto a los trabajadores expuestos como a los controles se les ofreció la posibilidad de colaborar en el trabajo de investigación, de forma verbal y explicándoles en qué consistía el estudio, y se les solicitó permiso para la toma de muestras de sangre, de orina y de mucosa bucal que fueron obtenidas mediante la firma del correspondiente consentimiento informado. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Bioética y se llevó a cabo siguiendo lo establecido en el artículo 6 del Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo, y en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Métodos

Control higiénico-clínico

La recogida de las variables higiénico-laborales y médico-clínicas fue realizada mediante una visita personal a la empresa y aprovechando los exámenes de vigilancia de la salud que se realizan a estos trabajadores de forma periódica por el servicio de prevención. En estos reconocimientos médicos se realizó, además, una anamnesis que incluye antecedentes patológicos familiares y personales, alergias, hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y medicamentos), una exploración clínica completa (incluyendo audiometría, otoscopia y análisis de la función visual) y análisis hematológicos y urinarios,

incluyendo un estudio de las cifras de transaminasas hepáticas.

Todos estos datos tienen una doble finalidad. Por un lado, nos sirven para determinar el estado de salud de cada uno de los individuos de la muestra y la pertinencia de su exclusión de la misma en caso de detectar alguna anomalía, enfermedad o secuela física que desaconsejase su inclusión en el estudio. En segundo lugar, nos permiten valorar la influencia de variables que, de acuerdo con la literatura, pueden alterar la actividad hepática de la enzima objeto de estudio, tales como la obesidad y el consumo de alcohol y tabaco.

Control ambiental

La determinación de los contaminantes presentes en el ambiente laboral se realizó mediante monitorización ambiental utilizando monitores personales equipados con tubos de carbón activo (100/50 mg) y bombas de muestreo de caudal regulable (modelos Scott ELF y Kit Germani de MDA) que cumplen con la norma UNE-EN 1232. El análisis cuantitativo se llevó a cabo utilizando la técnica de cromatografía de gases.

La determinación de los disolventes en ambiente, recogidos mediante los monitores personales, se realiza siguiendo el método recomendado por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional) (1977) desorbiendo los disolventes del carbón con una disolución de n-propilbenceno (patrón interno) en sulfuro de carbono al 0,1% (Merck, grado de pureza analítico Darnestadt, RFA) y realizando la cuantificación en un cromatógrafo de gases Helwet-Packard 5710 con columna de acero inoxidable de 6 m de longitud y 1/8 pulgadas de diámetro, rellena de FFAP al 10% sobre Chromosorb W-AW 80-100 mallas y detector FID. Las condiciones cromatográficas son las siguientes: temperatura del horno: 75 °C; temperatura del bloque de inyección: 200 °C; temperatura del detector: 200 °C; caudal de gas portador (helio): 1 mL/min; split: 1/100. El límite de detección es de 3 mg/m³. Mediante las áreas de los picos de distintos disolventes, se determina la cantidad de los mismos presentes en la muestra y a partir de estos valores se calculan las concentraciones ambientales en función del tiempo y del caudal pasado por el adsorbente.

Control biológico: cuantificación de las concentraciones de los metabolitos del estireno: ácidos mandélico y fenilglioxílico en orina

Se ha realizado de acuerdo con el método publicado por Marhuenda *et al.* en 1997, que utiliza la técnica de HPLC con detección UV-VIS y que exponemos a continuación:

De las muestras de orina, almacenadas a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su análisis, se toma 1 mL y se añade 1 mL de disolución tampón citrato de litio/ácido sulfosalicílico (1/8 w/w). Se agita la mezcla y se diluye con 4 mL de metanol (grado HPLC, Scharlau, Barcelona), centrifugando durante 15 minutos e inyectando 20 μL en un cromatógrafo líquido de alta resolución Shimadzu (modelo SCL-10AVP). El límite de detección de este método es de 0,002 g/L para FG y de 0,015 g/L para MD, con un coeficiente de variación menor del 20%. Para una concentración de FG en orina de 50 mg/L, y de MD de 100 mg/L, la precisión del método expresada como coeficiente de variación es del 6,9% y del 7,7%, respectivamente.

La composición del eluyente de trabajo es del 12% de acetonitrilo (grado HPLC, Scharlau, Barcelona) (bomba A) y del 88% de agua acidificada, con ácido ortofosfórico (H_3PO_4) al 0,007% (grado HPLC, J.T. Baker, Deventer, Holland), $\text{pH} = 3$ (bomba B). El flujo del eluyente fue de 1 mL/min. Las condiciones operativas del cromatógrafo líquido fueron las siguientes: columna de acero inoxidable de 15 cm \times 0,4 cm (Teknokroma, Barcelona), rellena de sílice funcionalizada con C18 (grosor de partícula de 0,5 μm), equipado con detector ultravioleta de longitud de onda variable, siendo la longitud de onda para la lectura de MD de 220 nm, y para FG de 254 nm. La concentración urinaria encontrada para cada uno de los metabolitos se corrige posteriormente respecto a la concentración de creatinina en orina de cada trabajador.

Análisis de los polimorfismos más comunes de la isoenzima P450 CYP2E1

El protocolo fue puesto a punto por personal del equipo investigador, y se llevó a cabo a partir de muestras de mucosa bucal obtenidas mediante frotis de mejilla utilizando una torunda de algodón estéril de Dacron (Eurotubo® Collection Swab).

Nosotros preferimos utilizar este espécimen biológico en lugar de la sangre, dadas sus ventajas desde el punto de vista práctico, ya que se trata de una técnica no invasiva y que permite un muestreo rápido y sencillo y en el que no es necesaria la intervención de un sanitario.

1. Toma de muestra de mucosa bucal. Se puede realizar en cualquier momento del día, no siendo necesario el ayuno previo. La cavidad oral no debe contener restos de alimentos, medicamentos o tabaco. Se utilizan dos torundas por trabajador, una para cada mejilla. El procedimiento para la toma de muestra consiste en frotar en condiciones higiénicas durante 30 segundos la cara interior de la mejilla con rotación de la torunda y repetir la operación con la otra torunda en la otra mejilla. Las muestras son conservadas a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su análisis.

2. Extracción y purificación de ácidos nucleicos. El protocolo de extracción y purificación de ADN a partir de frotis de mucosa bucal con torundas estériles de Dacron realiza una lisis celular con proteinasa K y precipitación salina de proteínas y de ADN con isopropanol (método de Sambrook con modificaciones personales) (Sambrook y Russell, 2001). Se atemperan los tubos durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se introduce la torunda en un tubo Eppendorf de 1,5 mL, con 1 mL de tampón fosfato salino (PBS), y se deja reposar durante 30 minutos. Se corta el extremo de la torunda, se cierra el tubo, se vortexea con intensidad media, durante 1 minuto y se centrifuga a 8.000 g durante 5 minutos. Se añaden 200 μL de buffer de lisis para mucosa bucal (Tris 50 mM, EDTA 1 mM, SDS 1% $\text{pH} 8,4$) con 2 μL de proteinasa K, se vortexea y se incuba a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas, seguido de inactivación de la proteinasa a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos. Se añaden 80 μL de CINa 6 M, para la precipitación de las proteínas; se vortexea y se centrifuga a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos a 1.260 g. Se recoge con cuidado el sobrenadante que contiene el ADN sin arrastrar el *pellet*. Se añaden 280 μL de isopropanol frío y 2 μL de glicógeno, y se mezcla invirtiendo el tubo. Se centrifuga a 15.300 g durante 5 minutos. Comprobamos la existencia de *pellet* y retiramos el sobrenadante. Se añade 1 mL de etanol al 70% de frío, se vortexea y se

centrífuga a 15.300 g durante 5 minutos. Retiramos de nuevo el sobrenadante y dejamos secar a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Se resuspende el *pellet* en 60 µL de agua destilada y se incuba a 40 °C durante 1 hora. Finalmente, medimos la cantidad de ADN y su pureza espectrofotométricamente A260/A280 con un Biofotómetro Eppendorf 6131. Las muestras se almacenan posteriormente a -20 °C.

3. Genotipado de CYP2E1 alelo 5*B (CYP2E1*5B) y alelo*6 (CYP2E1*6). Los genotipos se analizaron usando el método PCR-RFLP. Para el CYP2E1*5B (CYP2E1-09 rs 3813867) inicialmente utilizamos los *primers* descritos por Cai *et al.* (2005) de amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y reconocimiento del cambio nucleotídico con la enzima de restricción PstI. En resumen, se amplifica un fragmento de 553 bp que contiene el sitio polimórfico que es reconocido por la enzima Pst I. El fragmento amplificado de 553 bp fue digerido con Pst I a 37 °C *overnight* y sometido a electroforesis en gel de agarosa al 2,0%, conteniendo 0,5 µg/mL de bromuro de etidio para la visualización bajo la luz UV. El fragmento no digerido de 553 bp representa el homocigoto silvestre c1/c1 (*wild type*); la combinación de los fragmentos de 435 + 118 bp representa el genotipo homocigoto de corte c2/c2 y la combinación de 553 + 435 + 118 bp representa el genotipo heterocigoto c1/c2. Para el alelo CYP2E1*6 (CYP2E1-10 rs 6413432) inicialmente utilizamos los *primers* descritos por Brockmoller *et al.* en 1996, con resultados insatisfactorios, de manera que rediseñamos los *primers* y condiciones y usamos: AC/2E1*6-F 5'-AGT CGA CAT GTG ATG GAT CC-3' y AC/2E16-R 5'-ACA GGG TTT CAT CAT GTT GG-3'. Las condiciones de la PCR fueron 94 °C-10', 5 ciclos (94 °C-30'', 60 °C-30'', 72 °C-45''). 20 ciclos (94 °C-30'', 60 °C (-0,5 °C)-30'', 72 °C-45''), 9 ciclos (94 °C-30'', 50 °C-30'', 72 °C-45'') y una etapa de elongación final de 72 °C-10'. Añadimos el 5% de DMSO al *master mix* de la PCR. El fragmento de PCR de 373 bp fue digerido *overnight* con DraI. El fragmento no digerido de 373 bp representa el homocigoto AA, el fragmento de 249 + 124 bp, el homocigoto silvestre (*wild type*) TT, y el fragmento de 373 + 249 + 123 bp, el heterocigoto TA.

Determinación del fenotipo de la CYP2E1: cuantificación a tiempo real del ARNm del citocromo CYP2E1 mediante *real time*-PCR en las muestras de sangre

La determinación de la expresión de CYP2E1 en sangre total mediante la cuantificación del ARNm específico representa una alternativa óptima para estimar la actividad hepática de esta enzima. Nuestro equipo investigador ha realizado la puesta a punto de este método, que parte de la extracción de 2,5 mL de sangre venosa en unos tubos especiales que contienen un conservante y estabilizador del ARN (Paxgene Blood RNA tube, BD). Una vez realizada la extracción, se invierte el tubo de 8 a 10 veces. Las muestras se conservan a -20 °C hasta el análisis.

La purificación del ARN celular a partir de sangre total obtenida en los tubos PAXgene para ARN se llevó a cabo utilizando el Kit Paxgene Blood RNA de Qiagen, siguiendo el protocolo del fabricante. Con el ARN total extraído se realiza la **reacción de retrotranscripción** con cebadores hexámeros aleatorios y transcriptasa inversa MultiScribe RT enzyme utilizando el kit High-Capacity cDNA Archive Kit (Applied Biosystem, Ref. 4322171) en un volumen de reacción final de 50 µL. La **cuantificación del ARN** se llevó a cabo **mediante *real time*-PCR** utilizando el kit TaqMan Universal PCR Master Mix (PE Biosystems Ref. 4304437) en un sistema de detección de secuencia TaqMan 7700 (PE Biosystems), utilizando el ensayo específico para la enzima (Hs00559368_m1, PE Biosystems). La ADN polimerasa AmpliTaq Gold es incluida en el TaqMan Universal PCR MasterMix. La reacción se inicia a 50 °C durante 2 minutos para permitir la incorporación de dUTP y es incubada a 95 °C durante 10 minutos para activar la polimerasa, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 15 segundos y se extiende a 60 °C durante 1 minuto. En estas condiciones de PCR, se verifica que el ADN genómico (tamaño de fragmento teórico de 951 bp) no es amplificado.

La cuantificación se ha realizado mediante el método Ct comparativo utilizando como control endógeno β-actina (PE Biosystems, Ref 4352935E), previa comprobación de que las eficiencias son equivalentes para el

target y el control endógeno y utilizando el trabajador sano no expuesto como calibrador. Para llevar a cabo la reacción en cada pocillo de la placa de PCR se añade: 12,5 µL de Taqman Universal PCR Master Mix, 10,5 µL de ADNc diluido en agua libre de ARNasas y 2 µL del ensayo (o 2 µL de β-actina). Cada muestra que contiene el gen específico o β-actina se analiza por triplicado (3 pocillos con el gen específico y 3 con β-actina). Además, en cada placa se han incluido dos controles negativos.

El **método Ct comparativo** calcula el **nivel de expresión** de acuerdo con los siguientes pasos:

1. Cálculo de ΔCt muestra = $Ct_{target} - Ct_{endógeno}$
2. $\Delta\Delta Ct = \Delta C$ muestra – ΔCt calibrador
3. Nivel de expresión: $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ (indica el nivel de expresión del gen en la muestra frente al nivel de expresión en el calibrador)

El método descrito es rápido y permite el fenotipado para la expresión de la enzima CYP2E1 de grandes poblaciones en estudios epidemiológicos, programas de control y monitorización de trabajadores expuestos. No obstante, sólo fue posible obtener resultados concluyentes de la expresión en 21 trabajadores del grupo de expuestos y 12 controles. El resto de las muestras no fueron amplificadas en la PCR cuantitativa debido, en la mayoría de los casos, a un problema de degradación del ARN durante su conservación, previo a la reacción de la retrotranscriptasa.

Resultados y discusión

Condiciones higiénicas en los puestos de trabajo y niveles de los contaminantes en el ambiente

Todos los trabajadores seleccionados son operarios pertenecientes a una misma empresa –que utiliza resina de poliéster reforzada con fibra de vidrio en el proceso de fabricación– y desarrollan su actividad en jornada única de lunes a viernes con turno partido de 8 horas diarias (40 semanales). Los trabajadores expuestos son todos los de la sección de poliéster que tienen contacto con la resina de forma directa (aplicación de la resina

con pistola, compactación con rodillo de la fibra de vidrio sobre la resina) o indirecta (aplicación de fibra de vidrio sobre la resina).

El contaminante ambiental al que en mayor medida están expuestos estos trabajadores es el estireno. El tiempo de exposición al contaminante, según las condiciones de trabajo analizadas el día de la visita y la información facilitada por el encargado de sección, es de 6 horas diarias.

La media de la antigüedad en el puesto de trabajo es de 8 años (rango: 4 meses-25 años). La antigüedad en el puesto de trabajo se debe considerar como la antigüedad en la exposición a estireno, ya que los operarios no realizan rotación en diferentes tareas.

Ninguno de los puestos de trabajo analizados disponía de un sistema adecuado de aspiración localizada. La ventilación general de la empresa tampoco está resuelta, confiándose la misma únicamente a las aberturas de las puertas correderas de las naves de producción. En cuanto a la utilización de equipos de protección personal (EPI) por parte de los trabajadores en contacto directo con la resina o sus vapores, 28 (54,9%) de los mismos refirieron utilizar mascarilla en el puesto de trabajo de forma habitual, pero según pudo observarse el día de la visita sólo algunos de ellos hacían uso de esta medida de protección respiratoria. Algunos de los trabajadores también manifestaron utilizar guantes pero de forma muy esporádica.

Los resultados de la evaluación ambiental realizada en la empresa de forma periódica confirman que el estireno es el principal contaminante al que están expuestos los operarios en contacto con la resina. La acetona también estuvo presente en el ambiente laboral, dado que este disolvente se utiliza habitualmente en las operaciones de limpieza.

El nivel medio detectado para el estireno fue de 362,7 mg/m³ de aire ambiental. Este valor resulta 4 veces superior al valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED) propuesto por el INSHT en España de 86 mg/m³, que coincide también con el TLV-TWA (*threshold limit value-time weighted average*) recomendado por la ACGIH. Para la acetona, el nivel medio detectado en el ambiente fue de 383,3 mg/m³, en este caso bastante inferior a los respectivos VLA-ED o

TLV-TWA, establecidos en 1.210 mg/m³ de aire por el INSHT y la ACGIH.

Control biológico del estireno en orina

La suma de las concentraciones de FG y MD (FG + MD) de los trabajadores expuestos presenta un valor medio de 398,5 mg/g de creatinina (rango: 18-2.268 mg/g de creatinina). En 6 de los 49 sujetos expuestos la concentración de FG + MD estuvo por debajo del límite de detección. Los valores medios no excedieron los límites recomendados, aunque la media aritmética de los valores de la suma FG + MD sin corregir sí estuvo muy cerca del BEI (*biological exposure index*) propuesto por la ACGIH, y del valor límite biológico (VLB) del INSHT (400 mg/g de creatinina). No obstante, aunque los valores medios fueron inferiores a los límites propuestos, el 25,5% de los casos (n = 13) excedieron este valor límite. Los niveles urinarios de FG + MD en el grupo control estuvieron por debajo de los límites de detección en todos los casos.

Genotipado de la enzima CYP2E1 a partir de muestras de mucosa bucal

Resultados de la extracción y purificación de ácidos nucleicos a partir de frotis de mucosa bucal

Se han obtenido muestras dobles de mucosa bucal de 49 trabajadores expuestos a estireno y de 49 controles. Los valores obtenidos de concentración y pureza (medidos como media \pm desviación estándar), así como los valores máximos y mínimos fueron de 159,5 \pm 69,9 ng/ μ L (rango: 18-295 ng/ μ L) en el grupo de trabajadores expuestos y de 133,7 \pm 5,6 ng/ μ L (rango: 23-288 ng/ μ L) en el grupo control. La pureza del ADN a A260/A280 nm fue de 1,7 \pm 0,2 y de 1,7 \pm 0,1 en expuestos y controles, respectivamente.

Los valores obtenidos de concentración y pureza del ADN a partir de la mucosa bucal permiten su utilización en técnicas de genotipado con utilización de PCR y RFLP u otros procedimientos similares, como SSCP o *real time*-PCR (RT-PCR, PCR a tiempo real). Son, asimismo, comparables con los que se obtienen a partir de sangre total, que es la fuente de material biológico más

frecuentemente utilizada en los estudios de genotipado. La rapidez en la obtención de la muestra, su bajo coste, el hecho de que es una técnica no invasiva, el no requerir personal especialmente entrenado en su obtención y la estabilidad en la conservación y el transporte (10 meses a 4 °C; Richards *et al.*, 1992) la hacen especialmente interesante en estudios epidemiológicos en el campo laboral. Ha sido posible la amplificación en el 96% de las muestras, tan sólo requiriendo el ajuste en la cantidad de ADN molde (entre 5 y 15 μ L). En 4 de ellas ha sido necesaria la dilución 1/100 de la misma para conseguir la amplificación, método frecuentemente utilizado para soslayar la presencia de inhibidores en la muestra.

Resultados del genotipado de CYP2E1 alelo 5B (CYP2E1*5B) y alelo 6 (CYP2E1*6)

En el genotipado del alelo CYP2E1*5B se han obtenido resultados en el 96% de las muestras (en 94 de las 98 muestras de expuestos y controles) para el alelo CYP2E1*5B y en el 89,8% (en 88 de las 98 muestras de expuestos y controles) para el alelo CYP2E1*6. Las frecuencias de genotipos obtenidos se representan en la Tabla 1. Los resultados obtenidos concuerdan bastante bien con los descritos por S. Garte en caucásicos (Garte *et al.*, 2001).

Fenotipado de la enzima CYP2E1 en muestras de sangre

La cuantificación a tiempo real del ARNm del citocromo CYP2E1 mediante RT-PCR en muestras de sangre total fue posible en 21 de los trabajadores expuestos y 15 controles, dadas las dificultades encontradas en la puesta a punto del método ya expuestas en el apartado "Determinación del fenotipo de la CYP2E1: cuantificación a tiempo real del ARNm del citocromo CYP2E1 mediante *real time*-PCR en las muestras de sangre". En el resto de las muestras no obtuvimos amplificación en la PCR, debido, en la mayoría de los casos, a un problema de degradación del ARN durante su conservación, previo a la reacción de la retrotranscriptasa, que parece representar un paso crítico en el proceso analítico.

El estudio comparativo de los niveles de expresión del gen entre trabajadores expuestos y controles se muestra en la Figura 1.

Tabla 1. FRECUENCIAS DE LOS GENOTIPOS OBTENIDOS EN LAS MUESTRAS DE TRABAJADORES EXPUESTOS Y CONTROLES

CYP2E1*5B	Expuestos n = 48 (n [%])	Controles n = 46 (n [%])	Caucásicos (Garte <i>et al.</i> , 2001) n = 1.454 (n [%])
c1/c1 silvestre	44 (91,6%)	44 (95,6%)	1.344 (92,4%)
c1/c2 heterocigoto	4 (8,3%)	2 (4,3%)	109 (7,5%)
c2/c2 homocigoto	—	—	1 (0,1%)
CYP2E1*6	n = 41 (n [%])	n = 47 (n [%])	n = 1.360 (n [%])
DD-TT silvestre	35 (85,4%)	43 (91,5%)	1.162 (85,4%)
DC-TA heterocigoto	6 (14,6%)	4 (8,5%)	18 (13,8%)
CC-AA homocigoto	—	—	11 (0,8%)

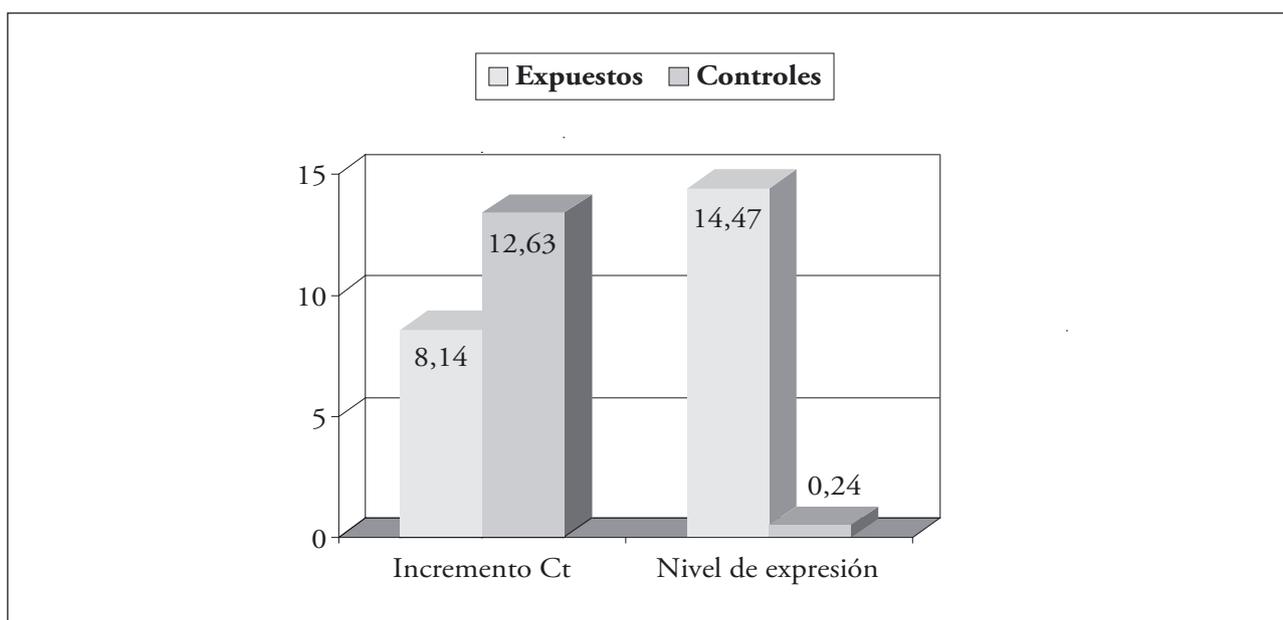


Figura 1. Expresión del ARNm del CYP2E1 en función de la exposición.

Los resultados muestran un ΔCt entre el gen *target* y el endógeno significativamente menor en el grupo de trabajadores expuestos con respecto a los controles (1,5 veces menor; $p < 0,001$), lo que indica un mayor nivel de expresión en los expuestos. Análogos resultados y también significativos se obtienen con el nivel de expresión relativo al calibrador, que muestra que en trabajadores expuestos el gen se expresa, de media, 14,5 veces más que en el calibrador, mientras que en los controles el nivel de expresión del gen es 4 veces menor que en el calibrador. Las diferencias en este caso también fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Cuando dividimos la muestra total en tres subgrupos (controles, expuestos con niveles de FG + MD inferiores a 400 mg/g y expuestos con niveles superiores a 400 mg/g), los resultados muestran la misma tendencia, un aumento en la expresión de la enzima al mayor grado de exposición, como se refleja en la *Tabla 2*. El análisis de varianza aplicado muestra diferencias significativas para el ΔCt respecto del endógeno ($p < 0,001$) y para el nivel de expresión frente al calibrador ($p < 0,05$).

En línea con estos resultados hemos encontrado una correlación significativa, medida con el coeficiente de rangos de Spearman, y de signo positivo entre el nivel

Tabla 2. NIVELES DE EXPRESIÓN DEL ARNm DE LA ENZIMA CYP2E1 EN SANGRE EN FUNCIÓN DEL NIVEL DE EXPOSICIÓN

		N	Media	DS	F (p)
Δ Ct muestra	Controles	13	12,63	1,11	16,633 (p < 0,001)
	FG + MD < 400	15	8,52	2,51	
	FG + MD \geq 400	6	7,21	3,31	
	Total	34	9,86	3,15	
NE calibrador ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	Controles	13	0,24	0,24	4,244 (p = 0,05)
	FG + MD < 400	15	8,86	15,40	
	FG + MD \geq 400	6	28,51	41,63	
	Total	34	9,03	21,51	

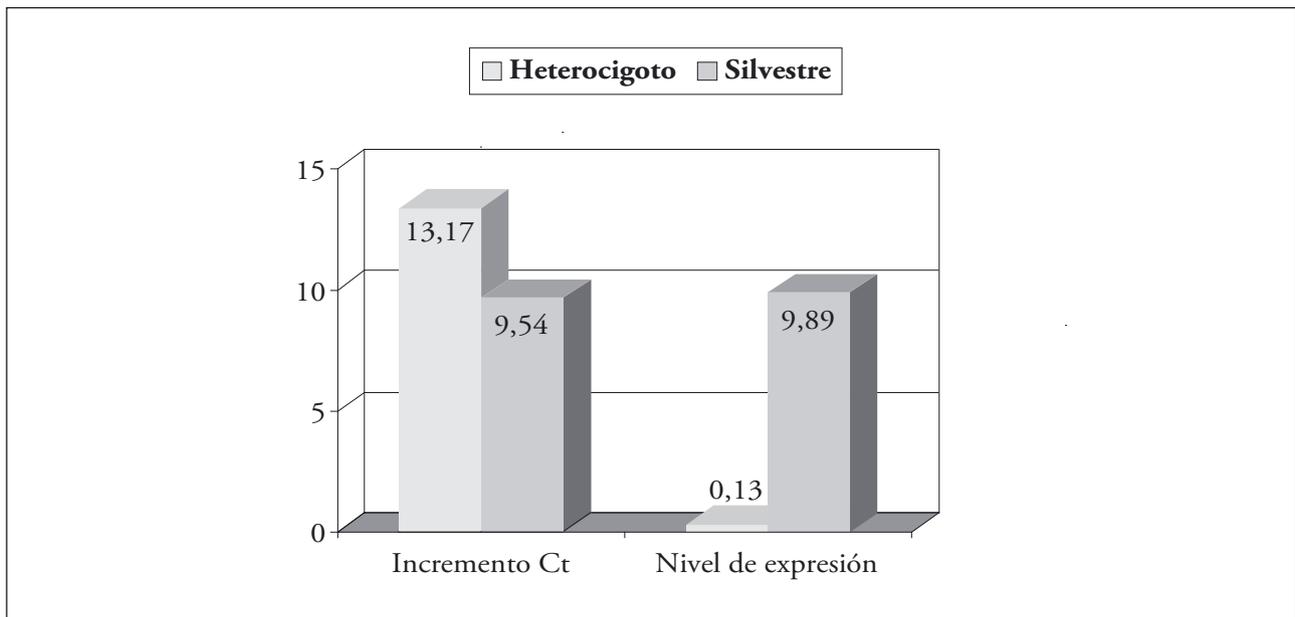


Figura 2. Expresión del ARNm del CYP2E1 en función del genotipo del alelo CYP2E1*5B.

de expresión de la enzima CYP2E1 en sangre (relativa al calibrador, $2^{-\Delta\Delta Ct}$) y los niveles de excreción de los metabolitos del estireno ($r = 0,391$; $p < 0,05$).

Estudio de la relación entre el genotipo y el fenotipo de la enzima CYP2E1

El estudio de la relación entre los genotipos de los alelos estudiados y la expresión fenotípica de la enzima CYP2E1 en los sujetos para los cuales fue posible la cuantificación del ARNm de la CYP2E1 muestra una reducción estadísticamente significativa en la expresión del ARNm de la enzima en individuos portadores de

alelo variante heterocigoto (c1/c1) con respecto al homocigoto silvestre (c1/c2) de CYP2E1*5B (Figura 2). Esta reducción viene expresada por un aumento significativo en el Δ Ct respecto del endógeno ($p < 0,001$) y por una disminución en el nivel de expresión frente al calibrador (NE calibrador ($2^{-\Delta\Delta Ct}$) ($p < 0,05$). Estas diferencias se observan considerando para el análisis estadístico el total de los trabajadores (expuestos y controles). Los 2 sujetos heterocigotos pertenecían al grupo de los trabajadores no expuestos. Se anotó además que un dato fue perdido, dado que de una de las muestras de las que se dispone de los resultados del

Tabla 3. ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL IMC, DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y TABACO Y DE LA ANTIGÜEDAD EN LA EXPOSICIÓN A ESTIRENO SOBRE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DEL ARNm DE LA ENZIMA CYP2E1

NE calibrador ($2^{(-\Delta\Delta Ct)}$)		N	Media	DS	t (p)
IMC (kg/m ²)	< 30	12	21,9708	32,79051	No significativo
	≥ 30	7	5,4271	5,93433	
Antigüedad (años)	≤ 10	8	21,7288	37,22762	No significativo
	> 10	10	11,3590	18,45903	
Alcohol	Sí	13	20,2115	32,00005	No significativo
	No	6	6,4817	6,11200	
Tabaco	Sí	10	24,9990	35,48029	No significativo
	No	9	5,7389	4,49870	

fenotipado se desconoce su genotipo. Con respecto al alelo CYP2E1*6, las tendencias fueron similares, aunque las diferencias en el nivel de expresión entre el homocigoto silvestre (TT) y el heterocigoto (TA) no fueron significativas.

Estudio de influencia de los diferentes factores ocupacionales y extraocupacionales recogidos en la historia clínico-laboral en la expresión del ARNm de la enzima CYP2E1

Dado que, según viene reflejado en la literatura, los niveles de la enzima CYP2E1 pueden alterarse debidos a condiciones personales –tales como la obesidad– y pueden inducirse por otros tóxicos a los que también metabolizan –tales como el etanol–, hemos estudiado la influencia sobre la expresión del ARNm de la enzima en sangre de los diferentes parámetros no relacionados directamente con factores genéticos (índice de masa corporal [IMC], consumo de tabaco y alcohol, y antigüedad en la exposición a estireno). Aunque los resultados (Tabla 3) no fueron estadísticamente significativos para ninguna de las variables analizadas, muestran una disminución en los niveles de expresión de la enzima en los individuos con mayores valores de IMC (>30 kg/m²) –concretamente en los obesos de tipo I y II– y también en individuos con más de 10 años de exposición, así como un incremento en los individuos consumidores de alcohol y en los fumadores, lo que su-

giere que la actividad enzimática de la CYP2E1 podría estar afectada por estos factores.

Estudio de las relaciones de los polimorfismos de la isoenzima P450 CYP2E1 con los niveles de los indicadores biológicos

El análisis de la influencia de los polimorfismos genéticos estudiados de la CYP2E1 sobre los niveles de los metabolitos del estireno (Tabla 4) muestra una disminución discreta en la excreción de dichos metabolitos en individuos heterocigotos del alelo CYP2E1*5B con respecto a los homocigotos silvestres en los trabajadores expuestos. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero sí estuvieron en el límite de significación ($p = 0,069$). Estos resultados concuerdan con los presentados en la Figura 2, que muestran en individuos heterocigotos un nivel significativamente menor en la expresión de la enzima. Una tendencia similar fue observada para el alelo CYP2E1*6 en individuos portadores del alelo heterocigoto TA en comparación con el homocigoto silvestre TT (resultados no estadísticamente significativos). Todas estas observaciones ponen de manifiesto una actividad reducida de la CYP2E1 en presencia de alelo variante de la CYP2E1*5B y CYP2E1*6, resultados que son consistentes con lo encontrado en otros estudios (Bolt *et al.*, 2003). Debe puntualizarse que, dada la baja frecuencia de individuos heterocigotos en la población caucásica, la casuística

Tabla 4. INFLUENCIA DEL GENOTIPO CYP2E1*5B Y CYP2E1*6 EN LA EXCRECIÓN DE LOS METABOLITOS DEL ESTIRENO EN ORINA EN EL GRUPO DE TRABAJADORES EXPUESTOS

FG + MD		N	Media	DS	t (p)
CYP2E1*5B	Heterocigoto	4	237,6	76,0	-1,89 (0,069)
	Silvestre	39	409,9	518,8	
CYP2E1*6	Heterocigoto	6	305,4	256,0	1,77 (0,084)
	Silvestre	31	454,3	560,3	

de este proyecto no permite obtener diferencias estadísticamente significativas; no obstante, ello se tratará en profundidad en estudios posteriores con un mayor número de casos.

Conclusiones

En relación con la técnica de genotipado de la enzima CYP2E1 a partir de muestras de mucosa bucal:

1. Las técnicas de obtención de material biológico (ADN genómico) a partir de mucosa bucal permiten su utilización en la búsqueda de determinantes genéticos individuales de los niveles de indicadores de exposición a estireno.

2. La rapidez en la obtención de la muestra, su bajo coste, el hecho de que es una técnica no invasiva, el no requerir personal especialmente entrenado en su obtención y la estabilidad en la conservación y el transporte la hacen especialmente interesante en el campo laboral.

3. Las frecuencias de genotipos obtenidos del alelo CYP2E1*5B y CYP2E1*6 en expuestos y controles concuerdan con las descritos en la población caucásica.

En relación con la técnica de fenotipado de la enzima CYP2E1 mediante la cuantificación del ARNm del CYP2E1 en muestras de sangre total:

4. La determinación de la expresión de CYP2E1 en sangre total mediante la cuantificación del ARNm específico representa una alternativa óptima para estimar la actividad hepática de esta enzima.

5. El método puesto a punto en este proyecto, que parte de la extracción de sólo 2,5 mL de sangre venosa en unos tubos especiales que contienen un conservante

y estabilizador del ARN, es rápido y permite el fenotipado para la expresión de la enzima CYP2E1 de grandes poblaciones en estudios epidemiológicos, programas de control y monitorización de trabajadores expuestos.

6. En este estudio se produjo la degradación del ARN de algunas muestras durante su conservación, previo a la reacción de retrotranscripción, que parece representar una etapa crítica en el proceso, que debería realizarse lo más precozmente posible, aspecto que será tenido en cuenta en estudios posteriores.

Respecto a la relación entre el genotipado y el fenotipado de la enzima CYP2E1:

7. Hemos encontrado una menor expresión del ARNm de la enzima en individuos portadores de alelo variante heterocigoto (c1/c1) del CYP2E1*5B con respecto al homocigoto silvestre (c1/c2), lo que sugiere una reducción en la inducibilidad de la enzima en presencia de este polimorfismo.

Respecto a la relación del genotipado y el fenotipado de la enzima CYP2E1 con los niveles de los indicadores biológicos:

8. Aunque no hemos encontrado una asociación estadística clara, sí hemos observado una disminución en la excreción de los metabolitos del estireno en individuos portadores de alelo variante heterocigoto (c1/c1) del CYP2E1*5B con respecto al homocigoto silvestre (c1/c2), hecho que estaría en concordancia con el menor nivel de expresión enzimática detectado en estos individuos.

9. El efecto combinado del fenotipo del CYP2E1 –medido mediante la expresión del ARNm específico en muestras de sangre total– y el genotipo del alelo CYP2E1*5B puede contribuir a explicar la variabilidad en la excreción urinaria de los metabolitos del estireno.

10. Los resultados obtenidos en este trabajo en cuanto al genotipado y fenotipado de la enzima CYP2E1 deben ser considerados como datos preliminares. El número de muestras estudiado debería ser incrementado para mejorar la significación estadística. Posteriores trabajos, en los que además se incluyan otras enzimas detoxificantes y la exposición a diferentes tipos de tóxicos, permitirán profundizar en el estudio de su utilidad en el ámbito laboral de cara al desarrollo de marcadores de susceptibilidad individual de presentar patologías por exposición a sustancias tóxicas.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III en el Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo para la realización de proyectos de investigación en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007, y por la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana (EVES) a través de su programa anual de becas para proyectos de investigación en programas de salud, prevención y predicción de la enfermedad, 2005.

Bibliografía

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological indices for 2008. Cincinnati Ohio. ACGIH; 2008.
- Bolt HM, Roos PH, Thier R. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 174-85.
- Cai L, Zheng ZL, Zhang ZF. Cytochrome p450 2E1 polymorphisms and the risk of gastric cardia cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (12): 1867-71.
- Fritsche E, Pittman GS, Bell DA. Localization, sequence analysis, and ethnic distribution of a 96-bp insertion in the promoter of the human CYP2E1 gene. *Mutat Res Genomics* 2000; 432: 1-5.
- Garte S, Gaspari L, Alexandrie AK, Ambrosone C, et al. Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1239-48.
- Guillemín MP, Berode M. Biological monitoring of styrene: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49 (10): 497-505.
- Haufroid V, Jakubowski M, Janasik B, Ligocka D, Buchet JP, Bergamaschi E, Manini P. Interest of genotyping and phenotyping of drug-metabolizing enzymes for the interpretations of biological monitoring of exposure to styrene. *Pharmacogenetics* 2002; 12 (9): 691-702.
- Haufroid V, Toubeau F, Clippe A, Buyschaert M, Gala JL, Lison D. Real time quantification of cytochrome P45002E1 mRNA in human peripheral blood lymphocytes by reverse transcription-PCR: method and practical application. *Clin Chem* 2001; 47: 1126-9.
- Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic polymorphism in the 5' flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene. *J Biochem* 1991; 110: 559-65.
- INSHT. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España; 2008.
- Jenkins Summer S, Fennell TR. Review of metabolic fate of styrene. *Crit Rev Toxicol* 1994; 24: 1-33.
- Marhuenda D, Prieto MJ, Periago JF, Martí J, Perbellini L, Cardona A. Biological monitoring of styrene exposure and possible interference of acetone co-exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 1997; 69: 455-60.
- NIOSH manual of analytical methods. 2.^a ed. Cincinnati (OH, EE UU): US Dept of Health, Education and Welfare; 1977.
- Raucy JL, Schultz ED, Wester MR, Arora S, Johnston DE, Omdahl JL, Carpenter S. Human lymphocyte cytochrome CYP2E1, a putative marker for alcohol mediated changes in hepatic chlorzoxazone activity. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1429-35.
- Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Antilla S, Hietanene E, Hirvonen A, Pelkonen O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility-a review. *Gene* 1995; 159: 113-21.
- Richards B, Skoletsky J, Shuber AP, Balfour R, Stern RC, Dorkin HL, Parad RB, Witt D, Klinger KW. Multiplex PCR amplification from the CFTR gene using DNA prepared from buccal brushes/swabs. *Hum Mol Genet* 1993; 2(2): 159-63.

- Sambrook J, Russell DW. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 3.^a ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2001.
- Symanski E, Bergamaschi E, Mutti A. Inter and intra-individual sources of variation in levels of urinary styrene metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74 (5): 336-44.
- Uematsu F, Kikuchi H, Motomiya M, Abe T, Sagami I, Ohmachi T, Wakui A. Association between restriction fragment length polymorphism of the human cytochrome P450 2E1 gene and susceptibility to lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 254-6.
- Vieira I, Pasanen M, Raunio H, Cresteil T. Expression of CYP2E1 in human lung and kidney during development and in full-term placenta: a differential methylation of the gene is involved in the regulation process. *Pharmacol Toxicol* 1998; 83: 183-7.

Actuación laboral frente a la exposición a amianto

Ángel M. Canelo González

Sociedad de Prevención de FREMAP. Málaga

Correspondencia:

Dr. Ángel M. Canelo González

Correo electrónico: angelcanelo@gmail.com

Fecha de recepción: 18/10/09

Fecha de aceptación: 21/12/09

Este trabajo ha sido galardonado con el Premio a la mejor comunicación oral en Medicina y Enfermería del Trabajo en el VII Congreso Español de Especialistas en Medicina y Enfermería del Trabajo

Objetivo

En nuestro medio y hasta hace unos años han sido muchos los trabajadores expuestos directa o indirectamente a las fibras de asbesto. Se ha demostrado que la inhalación de estas fibras es causa de patología pleural y/o pulmonar, tanto benigna como maligna. El objetivo de nuestro estudio es la detección precoz de las patologías laborales asociadas a la exposición al amianto.

Material y método

Se estudiaron sujetos pertenecientes a una empresa de servicios funerarios con antecedentes de exposición al asbesto y se aplicó el protocolo de amianto del Ministerio de Sanidad y Política Social. Se recogieron los siguientes parámetros: edad, sexo, hábito tabáquico, tipo de exposición, años trabajados, síntomas, Rx de tórax y tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) torácica en los casos de Rx patológica.

Resultados

Se incluyeron un total de 24 individuos (edad media: 44 años, 100% varones): el 41% de ellos eran fuma-

dores (70% con hábito de más de 20 años, media: 22,3 años) y un 33% ex fumadores. Cinco trabajadores (20%) presentaban Rx patológica (tres imágenes patológicas pulmonares, dos imágenes patológicas no pulmonares).

Se realizó TACAR de tórax en los tres casos con patología radiológica pulmonar y fueron examinados por un especialista en neumología, siendo finalmente un apto y dos aptos con limitaciones (uno por engrosamiento pleural y otro por paquipleuritis en relación con exposición a asbesto).

Conclusión

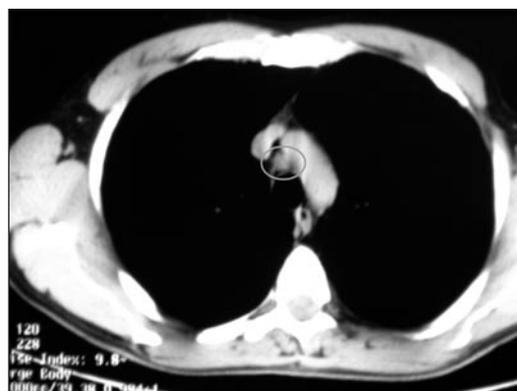
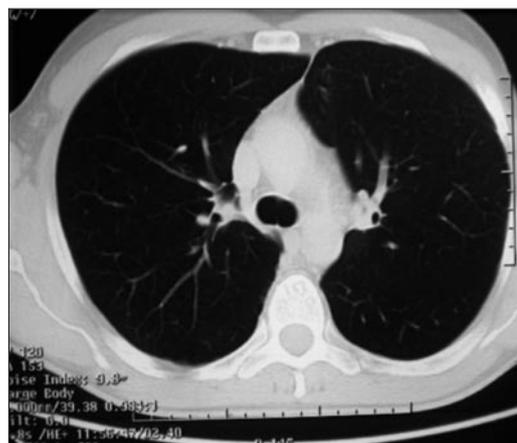
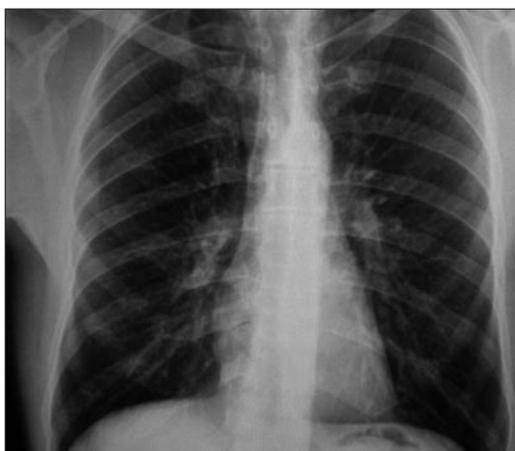
Es fundamental el seguimiento y detección temprana de las enfermedades pulmonares en personas con historia de exposición a amianto, así como evitar la presencia de dicho material en ambientes laborales.

Bibliografía

Vidal Serrano S, Rodríguez Becerra E, López Márquez I, Romero Falcón MA, Martín Juan J. Análisis de 165 sujetos con antecedentes de exposición a fibras de asbesto. Arch Bronconeumol 2004; 40 (Supl 2): 1-151.

Caso clínico 1

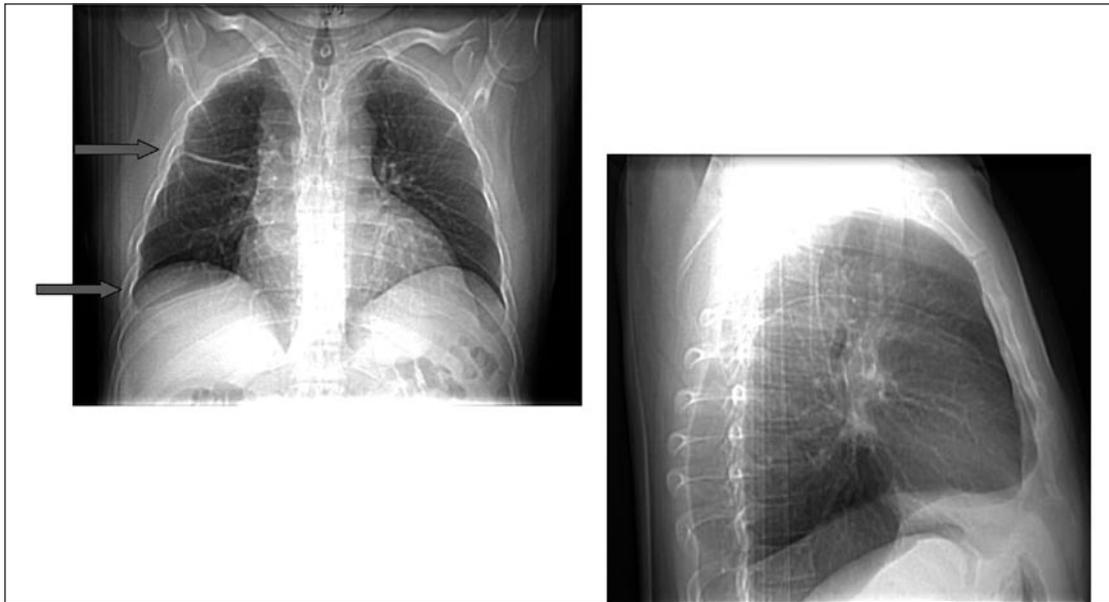
Hombre de 44 años, no fumador y sin contactos previos reconocidos con amianto. La espirometría muestra unos valores normales: CVF: 96,95%; FEV1: 90,40%; índice de Tiffeneau: 72%. La Rx de tórax no es normal, ya que muestra un ligero engrosamiento pleural derecho. TC helicoidal normal, con adenopatías para-traqueales y axilares. El neumólogo le recomienda: uso de EPIS y evitar la exposición a amianto.



Caso clínico 2

Hombre de 41 años, ex fumador desde hace dos años, pero que ha fumado durante 22 años 20 cigarrillos al día. Se tiene sospecha de exposición a amianto en trabajos previos y se encuentra en seguimiento por especialistas

del Sistema Andaluz de Salud. La espirometría muestra unos valores normales: CVF: 83,60%. La Rx de tórax es anormal, ya que muestra paquipleuritis y pinzamiento del seno costofrénico. TC normal, con sospecha de exposición a asbesto. Valoración del neumólogo: exposición a asbesto.



Reincorporación laboral de trabajadores con cardiopatía, según el tipo de trabajo y la realización de un programa de rehabilitación cardiaca en Málaga

Francisco José García Ruiz¹, María Inmaculada Alonso Calderón², Francisca Pérez Sánchez³, Adela María Gómez González⁴, Ángel Montiel Trujillo⁵, Javier Mora Robles⁶

¹ *Médico Interno Residente de Medicina del Trabajo. Complejo Hospitalario Carlos Haya. Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga. Técnico Superior en Prevención de Riesgos Laborales (especialista en Higiene Industrial, Seguridad en el Trabajo y Ergonomía / Psicología Aplicada)*

² *Médico del Trabajo del Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga. Consejería de Empleo (Junta de Andalucía).* ³ *Jefa de Área de Vigilancia de la Salud. Centro de Prevención de Riesgos Laborales de Málaga. Consejería de Empleo (Junta de Andalucía).* ⁴ *Facultativo Especialista de Área del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Unidad de Rehabilitación Cardiaca. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).* ⁵ *Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cardiología. Unidad de Rehabilitación Cardiaca. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).* ⁶ *Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cardiología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya.*

Correspondencia:

Dr. Francisco J. García Ruiz

Pasaje Tamayo y Baus, 10. 29010 Málaga

Correo electrónico: franciscoj.garcia.ruiz.ext@juntadeandalucia.es / franciscoj.garcia.ruiz@gmail.com

Fecha de recepción: 07/10/09

Fecha de aceptación: 19/10/09

Este trabajo ha sido galardonado con el Premio a la mejor comunicación oral en categoría de residente en el VII Congreso Español de Especialistas en Medicina del Trabajo y Enfermería

Justificación y objetivos: Las enfermedades más comunes asociadas al trabajo son los trastornos músculo-esqueléticos, las enfermedades dermatológicas y la alergia ocupacional. No obstante, las enfermedades cardiovasculares provocan la cuarta parte de accidentes de trabajo mortales que se producen en los centros de trabajo⁽¹⁾. Además son causas importantes de incapacidad laboral permanente, en pacientes con edad comprendida entre los 40 y 65 años, es decir, en pleno auge profesional. Los programas de rehabilitación cardiaca (PRC) han demostrado con creces su beneficio⁽²⁾ en favor de una reincorporación laboral temprana y segura⁽³⁾. El presente estudio pretende conocer la prevalencia de reincorporación laboral tras un evento cardia-

RETURN TO WORK OF WORKERS WITH HEART DISEASE ACCORDING TO THE TYPE OF WORK AND ATTENDANCE TO A CARDIAC REHABILITATION PROGRAM IN MÁLAGA

Justification and objectives: Most common diseases at work are skeletal muscle disorder, dermatological diseases and occupational allergy. However, cardiovascular diseases cause 25% of the mortal accidents in the companies during working hours⁽¹⁾. Besides, they are important causes of permanent labour disability, for patients who are 40-65 years old (i.e., during their highest professional time). Cardiac rehabilitation programs (CRP) have been proven as very beneficial⁽²⁾ for a quick and safe labour

co, según el trabajo que desempeñan, en población laboral de Málaga; además del posible beneficio que aportan los PRC que siguen muchos de los pacientes que acuden por este motivo a unos de los dos grandes hospitales de la capital malagueña, y manifestar las posibles diferencias en reincorporación con pacientes similares y de la de la misma población pero que no tienen la oportunidad de participar en un PRC.

Conclusiones: La reincorporación laboral, sobre todo en pacientes con riesgo medio-alto, fue mayor en el grupo que siguió un PRC, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa. En cambio, sí hubo asociación entre reincorporación laboral y otras variables incluidas en el estudio, relacionadas con la enfermedad, factores socioeconómicos y características del trabajo.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares, accidente de trabajo, incapacidad laboral, rehabilitación cardíaca, reincorporación laboral.

Introducción

Los eventos cardiovasculares tienen lugar en pacientes de entre 45 y 60 años, en plena vida laboral. Por este motivo, es vital la importancia de la prevención en este tipo de patologías. Es fundamental que las personas afectadas se impliquen y responsabilicen en el control de su enfermedad siguiendo las recomendaciones de tratamiento planteadas por el profesional sanitario. El tratamiento farmacológico representa sólo una parte de la estrategia a seguir para el buen control de la enfermedad, y debe necesariamente incorporar estilos y hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio físico, tabaco, alcohol, etcétera). Los programas de rehabilitación cardíaca desempeñan un papel fundamental desde los primeros momentos de la hospitalización. Tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario han demostrado su eficacia, con una mayor vuelta al trabajo^(4,5). José M. Maroto Montero, experto en rehabilitación cardíaca, publicó en 2005 los resultados de un estudio donde se obtuvo un descenso significativo en la mortalidad y en la incidencia de nuevos eventos a largo plazo en el grupo de pacientes rehabilitados⁽⁶⁾.

Aunque el ejercicio físico ya se aconsejaba en la antigua Grecia⁽⁷⁾, la descripción clínica del infarto agudo de miocardio (IAM) hecha por Herrick en el año

reincorporación⁽⁹⁾. This analysis tries to find out the prevalence of labour reincorporation after a cardiac event over the working population of Málaga (depending upon their roles at work) as well as the potential benefits given by the CRP followed by most of the patients assisted in one of the largest hospital in the city, and manifest the potential differences in reincorporation with similar patients from the same place who have no opportunity to participate in a CRP.

Conclusions: Labour reincorporation, especially on medium to high risk patients, was higher in the group that followed a CRP although the difference was not significant enough. On the other hand, there was a link between labour reincorporation and other variables used in the analysis which were related to disease, socio-economic factors and job characteristics.

Keywords: Cardiovascular diseases, work's accident, labour disability, cardiac rehabilitation, labour reincorporation.

1919⁽⁸⁾ y los estudios anatomopatológicos de Mallory *et al.*⁽⁹⁾ demostraron que son necesarias 6 semanas para que el tejido necrosado se transforme en cicatriz firme. Dichos estudios parecían concluir que el reposo prolongado era necesario en la convalecencia del IAM.

Durante la primera mitad del presente siglo los enfermos con necrosis aguda miocárdica permanecían en cama durante 6 u 8 semanas, en sillón durante 6 meses, y no podían subir pequeños tramos de escalera en, al menos, un año. La vuelta a su actividad sociolaboral normal era excepcional, siendo una constante el que existiera invalidez psíquico-física en mayor o menor grado⁽¹⁰⁾.

Posteriormente la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los años sesenta aconsejaba la creación de los programas de rehabilitación cardíaca, definiéndolos como “el conjunto de actividades necesarias para asegurar a los cardiopatas unas condiciones físicas y sociales óptimas que les permitan ocupar por sus propios medios un lugar tan normal como les sea posible en la sociedad”⁽¹¹⁾. Los PRC incluyen pautas de actuación a nivel físico, psicológico y de control de factores de riesgo.

Estos programas están muy desarrollados en el mundo occidental, aunque no ocurre lo mismo en España, ya que, según datos del Grupo de Trabajo de

Rehabilitación Cardíaca de la Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación de la Sociedad Española de Cardiología (SECPYR), existen muy pocos centros con este tipo de terapéutica, a nivel público y privado, y se rehabilitan menos del 2% de los pacientes posibles⁽¹²⁾. Esto sucede a pesar de que existen estudios que indican una mejoría en la calidad de vida y una mayor reincorporación laboral en pacientes que siguen programas de rehabilitación al año de seguimiento, por lo que estos resultados indican la necesidad de potenciar programas similares⁽⁴⁾.

Gracias al mejor conocimiento de los resultados y peligros inherentes a la práctica del ejercicio, se ha conseguido reducir el número de contraindicaciones para efectuar los PRC. Las contraindicaciones absolutas para un PRC son la obstrucción severa al tracto de salida del ventrículo izquierdo sintomática^(13,14) y aneurisma disecante de aorta, mientras que las relativas son:

- Insuficiencia cardíaca grado IV o no controlada médicamente^(15,16).
- Fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida no controlada con medicación⁽¹⁶⁾.
- Angina inestable hasta 7 días después del último episodio de dolor torácico conocido⁽¹⁴⁾.
- Angina grado IV de la clasificación NYHA.
- IAM durante las primeras 36 horas después del ataque agudo.
- Arritmias ventriculares malignas no controladas médicamente^(14,17,18).
- Respuesta hipertensiva excesiva durante el esfuerzo.

En todos los trabajos publicados de rehabilitación cardíaca se considera que un PRC consta de tres fases^(14-16,19-25):

1. **Fase I.** Comprende desde el ingreso hasta el alta hospitalaria. El objetivo es una movilización precoz y consejos para perder el miedo al ejercicio. La finalidad primordial del movimiento precoz es evitar los inconvenientes del reposo prolongado en cama, como son el descenso importante de la capacidad funcional, una debilidad física importante y prevenir la formación de tromboembolismos⁽²⁰⁾. En la actualidad, se hace coronariografía a la mayoría de los pacientes, seguida de revascularización percutánea o quirúrgica si está indi-

cada. Si esto no es posible se recomienda realizar ecocardiograma y prueba de esfuerzo previamente al alta hospitalaria^(26,27).

2. **Fase II.** Se inicia tras el alta hospitalaria o en pacientes con indicación de PRC en periodos más alejados de su proceso agudo. Se aconseja una duración de 2-3 meses. Se llevará a cabo una valoración clínica, tanto por el servicio de cardiología como el servicio de medicina física y rehabilitación, prestando especial interés en el control de los factores de riesgo. Los programas pueden ser supervisados en el hospital (para pacientes de riesgo medio y alto) o supervisados ambulatoriamente (para pacientes de bajo riesgo o con domicilio lejano al hospital).

3. **Fase III.** Comprende el resto de la vida del paciente^(20,22). Tras un informe escrito, los ejercicios físicos y las actuaciones psicosociales podrán ser efectuadas en clubes coronarios⁽²⁸⁾, centros de salud de atención primaria⁽⁴⁾ y polideportivos municipales o gimnasios. El objetivo es mantener el hábito de vida cardiosaludable aprendido durante la fase II, por lo que también se llama "fase de mantenimiento"⁽²⁹⁾.

Una vez terminado el PRC se realiza una prueba de esfuerzo tras el PRC y se procede a la reincorporación laboral de aquellos pacientes que hayan permanecido en estado de incapacidad temporal durante el proceso. La **Tabla 1** indica el gasto energético que supondrían distintas profesiones o actividades de la vida diaria.

Justificación y objetivos

La eficacia de estos PRC está más que demostrada, así existen estudios muy actuales sobre trabajadores pertenecientes a la plantilla de General Motors España, que demuestran una mayor reincorporación laboral y una media de días de incapacidad temporal menor que en los casos donde no se llevan este tipo de programas⁽³⁰⁾.

Sin embargo, no conocemos la existencia de datos que indiquen si existen diferencias en la reincorporación al trabajo entre profesiones o tipo de trabajadores según pertenezcan a la empresa pública, privada o bien sean trabajadores autónomos.

Tabla 1. EQUIVALENCIA EN METS Y VATIOS DE LAS ACTIVIDADES LABORALES O DE TIEMPO LIBRE

METS (70 kg peso)	Vatios	Actividad laboral	Actividades de tiempo libre
1,5-2	< 20	Trabajo de oficina. Conducir un automóvil. Escribir a máquina. Trabajos manuales ligeros (arreglar una radio)	Coser y hacer punto. Permanecer de pie. Marchar a 1,5 km/hora. Pilotar una avioneta, conducir una moto en terreno llano
2-3	25-35	Trabajo de portero. Reparar un coche. Utilizar herramientas de fontanero. Servicio de bar	Marchar a 3 km/h (terreno llano). Montar a caballo, al paso. Tiro al plato. Billar, bolos, petanca, golf. Tocar cualquier instrumento musical. Pescar con lanzamiento de anzuelo
3-4	35-60	Conducir un camión. Montar motores, soldar. Colocar ladrillos. Empujar carretillas (35 kg). Instalación eléctrica. Limpiar cristales	Marchar a 4 km/hora. Bicicleta a 10 km/hora. Tiro con arco. Montar a caballo, al trote. Tenis de mesa. Pescar con mosca y botas de agua
4-5	60-80	Pintar con brocha. Albañilería, tapicería y carpintería ligera. Transportar objetos (20 kg)	Marchar a 5 km/hora. Bicicleta a 13 km/hora. Golf (llevando los palos). Bailar, recoger hojas. Tenis (dobles)
5-6	80-100	Carpintería exterior de una casa. Transportar objeto (20-30 kg). Cavar en el jardín. Mover tierra suelta con pala	Marchar a 6 km/hora. Bicicleta a 16 km/hora. Patinaje sobre ruedas o hielo a 15 km/hora
6-7	100-125	Trabajar con pala de 4,5 kg (10 min)	Marchar a 8 km/hora. Tenis individual. Partir leña, baile folclórico. Esquí en ligera pendiente. Esquí náutico
7-8	125-140	Poner raíles de ferrocarril. Cavar zanjas. Transportar objetos (49 kg). Serrar madera dura	Correr a 8 km/hora. Montar a caballo al galope. Hockey sobre patines. Montañismo. Arbitrar (baloncesto, fútbol)
8-9	140-160	Trabajo de mina. Trabajo de fundición. Pala de 5,5 kg (10 minutos). Transportar objetos (45 kg)	Correr a 9 km/hora. Ciclismo a 21 km/hora. Esgrima. Natación a 35 m/min
> 9	> 160	Trabajar con pala de más de 7,5 kg (10 min)	Natación a 40 m/min (9,5 METS). Ciclismo a 23 km/hora. Rugby (10 METS). Baloncesto, fútbol, judo, pelota vasca, remo de competición (12 METS)

*Si la actividad se realiza de una forma prolongada, el gasto energético no debe ser superior al 40% de la capacidad funcional encontrada en la ergometría
Fuente: Tomado de R. Arriago et al.⁽²⁰⁾*

En el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga se está llevando a cabo desde hace más de 10 años un PRC que ya cuenta con un importante número de pacientes, cuyo análisis, desde el punto de vista anteriormente mencionado, puede aportar una información importante y novedosa en el ámbito de la medicina del trabajo en esta provincia.

El objetivo principal de nuestro estudio es conocer la prevalencia de reincorporación laboral en trabajadores que siguen un PRC (población de estudio: grupo A), y trabajadores que no han seguido PRC (población de referencia: grupo B), según las distintas profesiones clasificadas en cuatro categorías (directivos, técnicos, manuales y administrativos, y análisis de las posibles

diferencias entre ambos grupos) y según la empresa para la que trabajen (pública frente a la privada). Los objetivos secundarios serían:

a) Comparar la reincorporación de la población cardiópata en ambos grupos, según el riesgo estimado, tipo de cardiopatía y tratamiento aplicado.

b) Analizar el tiempo de incapacidad temporal en ambos grupos.

c) Cuantificar los eventos cardiovasculares que pueden ser considerados como accidente de trabajo en ambos grupos.

Material y métodos

El diseño del estudio es transversal comparando dos poblaciones, útil para evaluar el impacto de medidas preventivas dirigidas a reducir la carga de una enfermedad.

Para la obtención de los datos de la población objeto del estudio (grupo A) se partió de un listado de más de 200 pacientes del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga que, tras un evento cardiaco (infarto agudo de miocardio, angina o intervención quirúrgica por valvulopatía) se les había propuesto participar en un PRC desde el año 2000 en adelante. Además, la Unidad de Rehabilitación Cardíaca facilitó una base de datos referentes a la historia clínica de cada paciente.

A partir de estos datos, se elaboró un cuestionario con variables de utilidad para el estudio (**Anexo 1**), las cuales se pueden dividir en dos apartados:

a) Datos referentes a la enfermedad de cada paciente. Obtenidos de la base de datos facilitada por la Unidad de Rehabilitación Cardíaca del Hospital Universitario Virgen de la Victoria.

b) Datos referentes a antecedentes personales, laborales, socioeconómicos y de participación en el PRC, cumplimentado a través de entrevista telefónica o personal, previo consentimiento de los participantes.

Para la obtención de datos de la población control (grupo B), y para evitar sesgos de selección (rechazo de PRC), se recurrió al Servicio de Cardiología del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de la misma localidad, donde acuden enfermos con un perfil similar a la población objeto de estudio, pero con la particu-

laridad de que no existe la posibilidad de participar en un PRC. El servicio de cardiología proporcionó una base de datos de pacientes que habían ingresado durante el mismo periodo de tiempo y con patologías de similares características. Se siguió el mismo cuestionario que en la población objeto del estudio, obviándose las preguntas referidas al PRC.

Las entrevistas telefónicas o personales comenzaron en enero de 2009, se intentó localizar a todos y cada uno de los pacientes que aparecían en el listado proporcionado por el hospital objeto del estudio, insistiendo varias veces en las llamadas. Hubo un conjunto de 30 entrevistas que se descartaron por diversas razones: pacientes jubilados con edad superior a 65 años en el momento del evento cardiaco (10 pacientes) y pacientes que no realizaron el PRC en el grupo objeto de estudio (20 pacientes); además, hubo un total de 35 entrevistas que no pudieron llevarse a cabo debido a que el número de teléfono proporcionado era incorrecto o no se localizaron tras insistir en repetidas ocasiones. En definitiva, la respuesta por parte de los pacientes fue positiva y colaboradora, con la obtención de datos referentes a 148 pacientes.

Una vez obtenidos dichos datos, se comenzaron las entrevistas del grupo control, donde la respuesta también fue buena por parte de los pacientes, llegando a cumplimentar un total de 154 cuestionarios válidos. En este grupo podemos destacar que hubo 4 pacientes que en el momento de la entrevista habían fallecido, mientras que en el otro grupo no hubo ningún evento de estas características.

El tamaño muestral final, tras la suma de ambos grupos (estudio y control), fue de 302 pacientes.

En cuanto al análisis de los datos se utilizaron el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15.0 para Windows y el programa estadístico EPI Info versión 3.5.1 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo univariante donde las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar (DS), mientras que las cualitativas en número absoluto y en porcentaje. Para el análisis bivariante, se utilizó el test de la Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) para variables cualitativas, mientras que para variables cuantitativas se utilizó la prueba *t* de Student para medias correspondientes a distribuciones

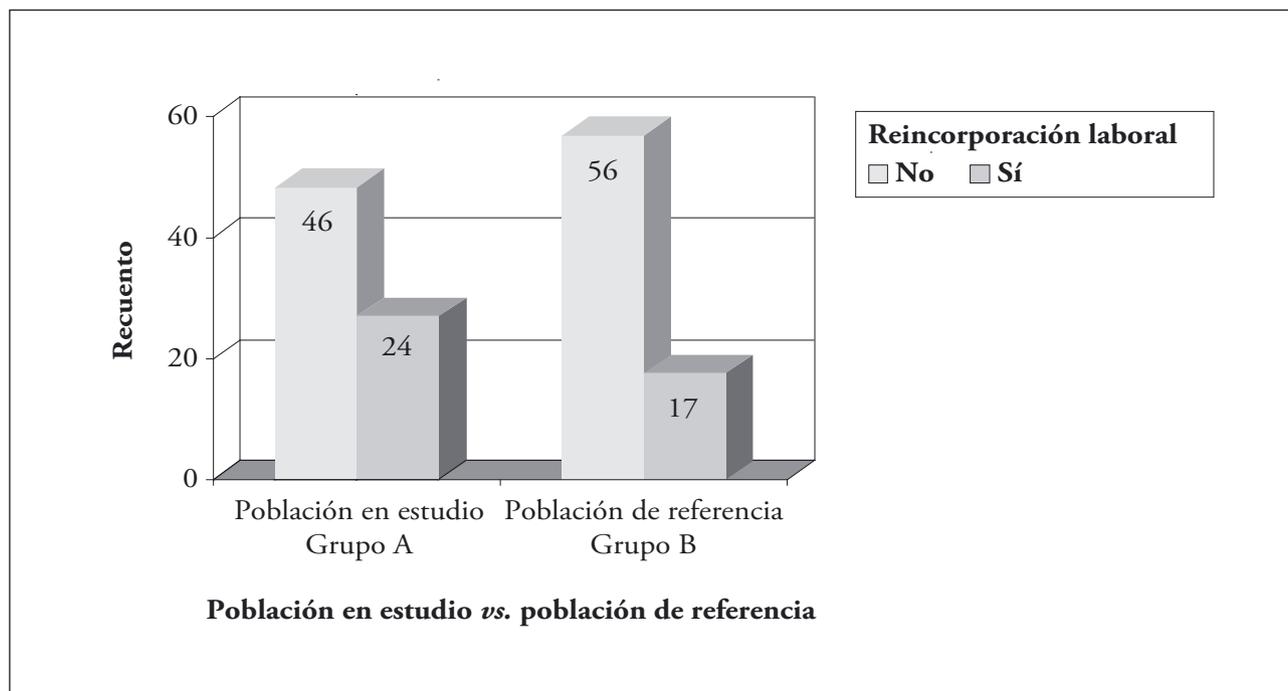


Figura 1. Reincorporación laboral con riesgo estimado medio-alto según realización del programa de rehabilitación cardiaca.

normales (test de Kormogorov-Smirnov) y la prueba U de Mann-Whitney para comparar medias con distribución no paramétrica. Finalmente, se calculó la razón de prevalencias (*odds ratio*) como medida de asociación con sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Se consideraron diferencias significativas aquellas con un valor de significación inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Definición de variables

Las variables referentes a los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, sedentarismo y obesidad), se consideraron positivas según respuesta del paciente cuando se le realizó la entrevista. Con respecto a la variable referente al tabaquismo, se consideró no fumadores a aquellos que nunca habían fumado o eran ex fumadores con al menos 10 años de abstinencia de consumo.

Las enfermedades cardiovasculares se agruparon en cuatro categorías (infarto agudo de miocardio, angina, valvulopatía y otras) y se consideró que los pacientes presentaban un riesgo estimado medio o alto cuando cumplían alguno de los siguientes criterios:

- Fracción de eyección menor del 50%.

- Isquemia inducible en ergometría < 7 METS.
- Curso complicado (edema agudo de pulmón, tromboembolismo pulmonar, angina postinfarto o arritmia maligna)⁽³¹⁾.
- Enfermedad coronaria no revascularizable.
- Anginas repetidas.
- Insuficiencia cardiaca.

Es importante reseñar que, en el grupo control, no a todos los pacientes se les realizaba una ergometría previa al alta hospitalaria, en cambio en el grupo de estudio esta prueba complementaria estaba protocolizada.

El nivel de estudios se dividió en cuatro categorías (sin estudios, básicos o primarios, medios y universitarios), mientras que el nivel económico se dividió en cuatro tramos (sin ingresos, bajo o menor de 1.000 € mensuales, medio o entre 1.000 y 3.000 € mensuales, alto o mayor de 3.000 € mensuales).

En cuanto al puesto de trabajo se han descrito hasta 89 profesiones distintas (conductor de camiones, construcción, comercial, administrativos, empresarios...), los cuales se agruparon en cuatro categorías según el tipo de trabajo desempeñado (manual, administrativo, técnico y directivo/propietario).

Resultados

La distribución de la muestra total (302 pacientes) es uniforme en ambos grupos. El grupo A se distribuye en 148 casos con una edad media de 55 años (DS = 7 años) y el 93,9% de varones frente al 6,1% de mujeres; mientras que el grupo B presenta 154 casos con una edad media de 58 años (DS = 7 años) y el 91,6% de varones frente al 8,4% de mujeres. A continuación, se detallan los resultados, cuyos porcentajes, estadísticos de contrastes, grado de significación, razón de prevalencia e intervalo de confianza al 95% pueden ser consultados en las Tablas 2 y 3.

Descriptivos

Los **eventos cardiovasculares** en nuestro estudio se caracterizan por un predominio de los IAM (A: 73,6% - B: 63%) frente a las anginas (A: 20,9% - B: 31,2%) o valvulopatías (A: 5,4% - B: 5,8%). El conjunto de casos, según el año del evento, tiene un aspecto similar en ambos grupos, donde se concentra sobre todo en los años 2006, 2007 y 2008 (A: 87,8% - B: 83,8%). Los casos de riesgo estimado medio-alto (A: 54,1% - B: 56,5%) predominan frente los de riesgo estimado bajo (A: 45,9% - B: 43,5%).

Los **factores de riesgo cardiovascular** analizados fueron: hipertensión arterial -HTA- (A: 45,3% - B: 74,7%), diabetes mellitus -DM- (A: 27,7% - B: 32,5%), dislipemia -DL- (A: 57,4% - B: 63,0%), obesidad (A: 32,4% - B: 38,3%), sedentarismo (A: 34,5% - B: 41,6%) y fumador en los últimos 10 años (A: 81,1% - B: 85,7%).

Descartados los sujetos que responden en la entrevista no haber solicitado **incapacidad temporal** (IT) como son desempleados, amas de casa y algún autónomo, la duración media de IT tras evento cardiovascular fue de 11,17 meses (DS = 5,2 / Moda = 18) en el grupo A frente a 10,75 meses (DS = 6,5 meses / Moda = 18) en el grupo B. El periodo máximo de IT de 18 meses era superado por el 22,0% del grupo A y por el 29,6% del grupo B.

En cuanto a la **incapacidad permanente** (IP) podemos encontrar un porcentaje del 42,6% en el grupo A, con una distribución por grados de 4,1% parcial,

14,2% total y 24,3% absoluta. Además, existe un 6,1% en trámites de poder disponer de esta prestación. En el grupo B encontramos un porcentaje del 50%, distribuida en 2,6% parcial, 9,1% total, 37,7% absoluta y 0,6% gran invalidez. En este caso existe un 5,8% en trámites.

Los eventos cardiovasculares que pueden ser considerados **accidentes de trabajo** (AT) encontramos un porcentaje del 40,2% en el grupo A frente a un 23,1% en el grupo B.

En relación con los **factores socioeconómicos**, podemos reseñar que el nivel de estudios predominante en ambos grupos son los estudios básicos o primarios (A: 49,3% - B: 46,1%), el nivel económico que resalta es el nivel medio de ingresos entre 1.000 y 3.000 euros (A: 60,1% - B: 57,8%) y el estado civil predominante sería el de casado o vive en pareja (A: 88,5% - B: 80,5%). La variable cónyuge trabaja fue contestada de forma negativa en la mayoría de los casos (A: 66,9% - B: 71,4%), mientras que predomina la respuesta afirmativa para los familiares a cargo del entrevistado (A: 74,3% - B: 69,5%).

Referente al **trabajo desempeñado** en el momento del evento cardiovascular, existen profesiones muy diversas, donde las más predominantes a nivel general serían las de directivo empresarial o propietario de un negocio (n = 22/7,3%), conductor de camiones (n = 18/6%) y construcción (n = 14/4,6%). Según el tipo de trabajo desempeñado, tendríamos un 61,3% de trabajadores manuales. La antigüedad en el puesto media es de 21,3 años y la duración de la jornada laboral media es de 9 horas. El tipo de contrato que predomina es el fijo (77,5%), predominando la empresa privada (63,9%) sobre la empresa pública (17,2%) o los trabajadores autónomos (16,2%). El porcentaje de amas de casa en este grupo es del 2,6% (n = 8). La distribución por grupos de estas variables es muy similar, como se puede observar en la Tabla 2.

Análisis de la reincorporación laboral

Para su análisis hubo que descartar 40 cuestionarios de pacientes que se encontraban en situación de jubilación o incapacidad permanente previa al evento cardiaco, pasando a una muestra de 262 pacientes en

Tabla 2. RESULTADOS DESCRIPTIVOS

Variables		Grupo A (n = 148)	Grupo B (n = 154)	Total (n= 302)
Edad (años)		55 (DS = 7)	58 (DS = 7)	56 (DS = 7)
Sexo	Varones	93,9%	91,6%	92,7%
	Mujeres	6,1%	8,4%	7,3%
Enfermedad cardiovascular	IAM	73,6%	63%	68,2%
	Anginas	20,9%	31,2%	26,2%
	Valvulopatías	5,4%	5,8%	5,6%
Año de evento	2005 o previo	12,2%	16,2%	14,2%
	2006-2008	87,8%	83,8%	85,8%
Riesgo estimado	Bajo	45,9%	43,5%	44,7%
	Medio-alto	54,1%	56,5%	55,3%
Riesgo cardiovascular	HTA	45,3%	74,7%	60,3%
	DM	27,7%	32,5%	30,1%
	DL	57,4%	63,0%	60,3%
	Obesidad	32,4%	38,3%	35,4%
	Sedentarismo	34,5%	41,6%	38,1%
	Fumador (últimos 10 años)	81,1%	85,7%	83,4%
Incapacidad temporal	Duración (meses)	11,17 (DS = 5,2)	10,75 (DS = 6,5)	10,97 (DS = 5,8)
	Sobrepasar máximo (18 meses)	22%	29,6%	25,7%
	N/Moda	118/18	108/18	226/18
Incapacidad permanente	En trámite	6%	5,8%	6%
	Concedida	42,6%	50%	45%
	Parcial	4,1%	2,6%	3%
	Total	14,2%	9,1%	11,6%
	Absoluta	24,3%	37,7%	29,8%
	Gran invalidez	0%	0,6%	0,3%
Accidente de trabajo		40,2%	23,1%	31,7%
Socioeconómicos	Estudios: básicos/med/sup (%)	49,3/32,4/16,2	46,1/31,8/19,5	47,7/32,1/17,9
	Economía: nulo/bajo/med/alto (%)	4,1/27,7/60,1/8,1	1,3/30,5/57,8/10,4	2,6/29,1/58,9/9,3
	E. civil: solt/casado/divorc/viudo	4,1/88,5/6,1/1,4	5,2/80,5/11,7/2,6	4,6/84,4/8,9/2,0
	Cónyuge no trabaja	66,9%	71,4%	69,2%
	Familiares al cargo	74,3%	69,5%	71,9%
Tipo de trabajo	Manual	63,5%	59,1%	61,3%
	Administrativo	14,2%	12,3%	13,2%
	Técnico	12,8%	22,1%	17,5%
	Directivo/Propietario	9,5%	6,5%	7,9%
Condiciones de trabajo	Antigüedad (años)	19,8 (DS = 12,3)	22,8 (DS = 2,4)	21,3 (DS = 12,5)
	Jornada (horas/día)	9 (DS = 2,5)	9 (DS = 2,4)	9 (DS = 2,4)
	Contrato fijo	74,3%	80,5%	77,5%
	Empresa pública/privada	17,6%/65,5%	16,9%/62,3%	17,2%/63,9%
	Autónomos	13,5%	18,8%	16,2%
	Amas de casa	3,4% (n = 5)	1,9% (n = 3)	2,6% (n = 8)

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio

Tabla 3. REINCORPORACIÓN LABORAL

Variables		Estadístico	Grado de significación	RP con IC al 95%
Edad (años)		U Mann = 6.715,0	p < 0,05	
Sexo		$\chi^2 = 0,386$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,327 [0,543-3,244]
Cardiopatía	Tipo (IAM/angina)*	$\chi^2 = 1,462$ (gl = 2)	p > 0,05	RP = 1,082 [0,605-1,934]
	Tratamiento (farmacológico/cirugía)*	$\chi^2 = 17,307$ (gl = 2)	p < 0,05	RP = 0,166 [0,063-0,433]
	Ingreso hospitalario (días)	U Mann = 6.220,0	p < 0,05	
	Frecuencia cardiaca máxima pre-PRC	t Student = -0,433	p > 0,05	[(-5,01)-7,83]
	Frecuencia cardiaca máxima post-PRC	t Student = 2,116	p < 0,05	[0,506-15,950]
	METS pre-PRC	t Student = 3,129	p < 0,05	[0,402-1,780]
	METS post-PRC	t Student = 3,512	p < 0,05	[0,643-2,318]
Riesgo estimado	Total	$\chi^2 = 23,425$ (gl = 3)	p < 0,05	
	Bajo/medio-alto	$\chi^2 = 20,466$ (gl = 1)	p < 0,05	RP = 0,312 [0,187-0,521]
Riesgo cardiovascular	HTA	$\chi^2 = 2,515$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 0,669 [0,406-1,101]
	DM	$\chi^2 = 0,415$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 0,836 [0,484-1,444]
	DL	$\chi^2 = 0,475$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,193 [0,722-1,974]
	Obesidad	$\chi^2 = 0,029$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 0,950 [0,525-1,718]
	IMC	t Student = -0,263	p > 0,05	[(-1,16)-0,88]
	Sedentarismo	$\chi^2 = 0,754$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,250 [0,755-2,069]
	Fumador (últimos 10 años)	$\chi^2 = 0,626$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,318 [0,664-2,616]
Incapacidad temporal	Solicitada	$\chi^2 = 0,0003$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 0,993 [0,453-2,174]
	Duración (meses)	U Mann = 4.695,5	p < 0,05	
	Sobrepasar máximo (18 m)	$\chi^2 = 39,477$ (gl = 2)	p < 0,05	RP = 0,066 [0,230-0,189]
Incapacidad permanente	Total/parcial	$\chi^2 = 9,236$ (gl = 1)	p < 0,05	RP = 0,075 [0,011-0,507]
Accidente de trabajo		$\chi^2 = 1,043$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,315 [0,777-2,225]
Trabajo	Tipo (manual/directivo)*	$\chi^2 = 35,698$ (gl = 3)	p < 0,05	RP = 7,758 [2,867-20,994]
	Antigüedad (años)	U Mann = 7.834,5	p > 0,05	
	Jornada (horas/día)	U Mann = 7.644,0	p > 0,05	
	Contrato (fijo/temporal)*	$\chi^2 = 14,250$ (gl = 3)	p < 0,05	RP = 0,166 [0,048-0,576]
	Empresa (pública/privada)*	$\chi^2 = 9,768$ (gl = 3)	p < 0,05	RP = 1,702 [0,832-3,481]
	Esfuerzo físico	$\chi^2 = 20,735$ (gl = 1)	p < 0,05	RP = 0,305 [0,181-0,513]
Socioeconómicos	Estudios (básicos/superiores)*	$\chi^2 = 22,542$ (gl = 3)	p < 0,05	RP = 4,228 [2,113-8,459]
	Nivel económico (bajo/alto)*	$\chi^2 = 10,784$ (gl = 3)	p < 0,05	RP = 4,228 [1,622-11,017]
	Estado civil (casados/divorciados)*	$\chi^2 = 2,155$ (gl = 3)	p > 0,05	RP = 0,507 [0,191-1,344]
	Cónyuge no trabaja	$\chi^2 = 1,770$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,425 [0,845-2,403]
	Familiares al cargo	$\chi^2 = 0,567$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,239 [0,710-2,162]
Riesgos psicosociales	Responsabilidad sobre terceros	$\chi^2 = 3,752$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 1,634 [0,993-2,690]
	Estresante	$\chi^2 = 0,006$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 0,976 [0,544-1,752]
	Monótono	$\chi^2 = 1,747$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 0,656 [0,350-1,229]
	Concentración elevada	$\chi^2 = 0,060$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 0,939 [0,567-1,554]
	Satisfacción laboral	$\chi^2 = 2,907$ (gl = 1)	p > 0,05	RP = 2,154 [0,877-5,290]

* La razón de prevalencia se calcula para tablas de contingencia 2 x 2.

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PRC: programa de rehabilitación cardiaca; RP: razón de prevalencia

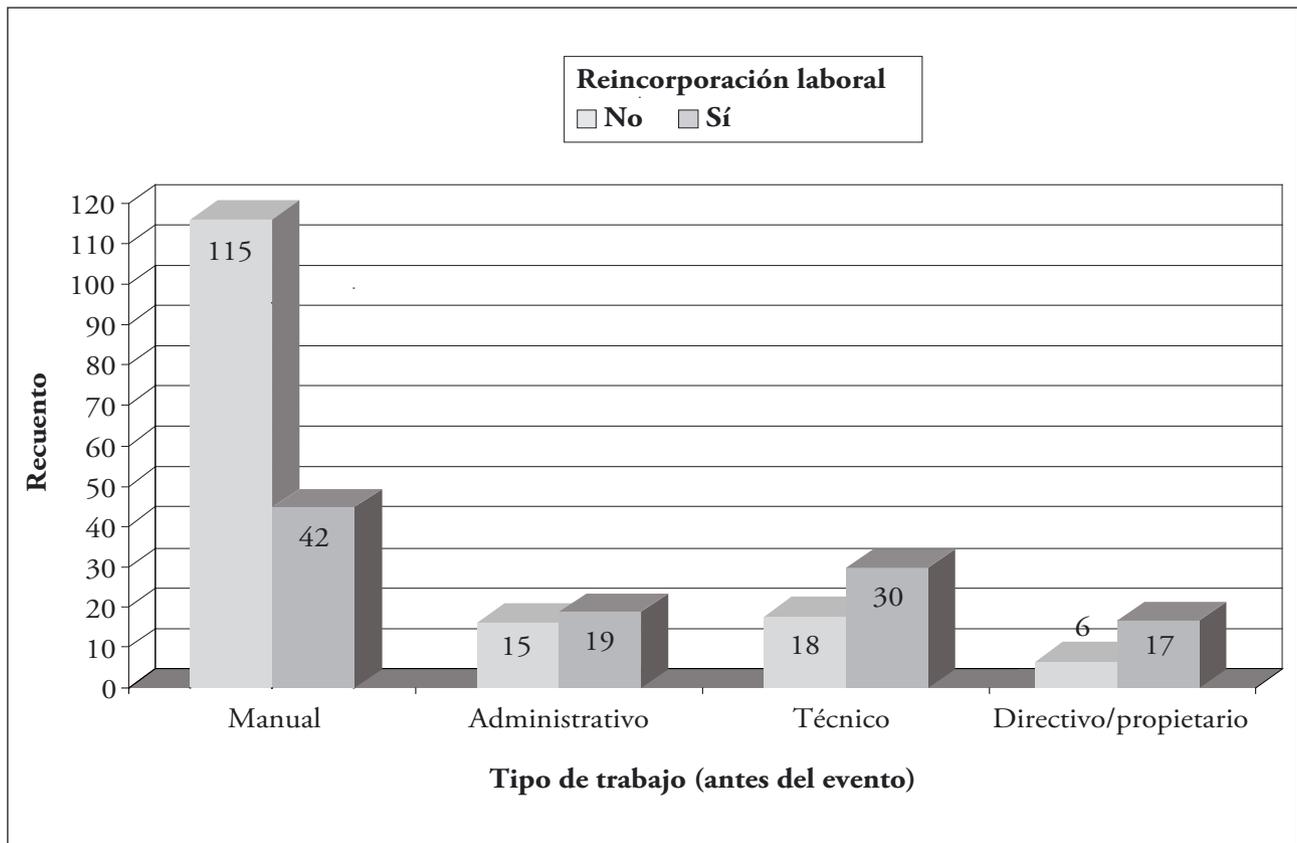


Figura 2. Reincorporación laboral según el tipo de trabajo desempeñado.

edad laboral activa, de los cuales 132 casos pertenecían al grupo A y 130 casos al grupo B.

La reincorporación laboral fue mayor en el grupo A, que realizó el programa de rehabilitación cardiaca (51,9%), que en el grupo B de referencia (48,1%), aunque no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$). En aquellos pacientes considerados como riesgo medio-alto, la reincorporación fue también mayor en los que siguieron un PRC (A: 34,3% - B: 23,3%), siendo la diferencia entre ambos grupos más amplia, de casi un 11%; aunque sin significación estadística ($p > 0,05$). No se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos, tanto para el tipo de trabajo desempeñado como para el tipo de empresa.

De la población reincorporada, en el grupo A ($n = 56$), el 87,5% volvió al mismo trabajo que tenía. El 55,4% percibieron cambios desfavorables en su reincorporación tanto a nivel personal y/o laboral, mientras que en el grupo B ($n = 52$) el 94,2% volvió al mismo

trabajo y un 57,7% percibieron cambios desfavorables. Hay que destacar que en ambos grupos cumplen con las recomendaciones sobre factores de riesgo cardiovascular que le hicieron los especialistas (A: 85,7% - B: 94,2%) y el grado de satisfacción del grupo A que realizó el programa de rehabilitación cardiaca es altísimo (96,4%) frente a los que no tenían satisfacción alguna por haberlo realizado (3,6%).

La edad de los pacientes, lógicamente, se relaciona inversamente con la reincorporación laboral; así, el porcentaje de reincorporación en edad mayor de 55 años (35,9%) es menor que en menores de 55 años (47,9%), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Analizando las variables relacionadas con la cardiopatía, las diferencias en reincorporación laboral resultaron significativas para el riesgo estimado (bajo o medio-alto), tratamiento de la cardiopatía, ingreso hospitalario y resultados de ergometría (METS pre-PRC, METS post-PRC y frecuencia cardiaca máxima

post-PRC) y no lo fue para el resto de variables (tipo de cardiopatía y frecuencia cardíaca máxima pre-PRC). La reincorporación de cardiopatías que se sometieron a un tratamiento quirúrgico (30%) es mucho menor que aquellas que se sometieron a tratamiento farmacológico únicamente (70%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El porcentaje de reincorporación en aquellos sujetos con Fc máxima alta post-PRC (44,68%) es menor que en casos con Fc máxima baja post-PRC (55,32%), siendo también estadísticamente significativo ($p < 0,05$). El porcentaje de reincorporación en aquellos sujetos con METS altos en ergometría pre-PRC y post-PRC (37,93%/43,3%) es menor que en sujetos con METS bajos en ergometría pre-PRC y post-PRC (62,07%/56,7%), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,005$).

En cuanto a la reincorporación asociada a los factores de riesgo (HTA, DM, DL, obesidad, IMC, sedentarismo y fumador en los últimos 10 años), no resultó estadísticamente significativo ninguno de ellos.

La reincorporación laboral asociada a los **factores socioeconómicos** fue estadísticamente significativa para el nivel de estudios y el nivel económico, aunque para el resto de variables no resultó significativa (estado civil, cónyuge trabaja y familiares a su cargo).

Los trabajadores con estudios básicos o primarios no se reincorporan en un 83% de los casos, muy superior frente a estudios superiores o universitarios, que no se reincorporaron en un 17% ($p < 0,05$). El porcentaje de no reincorporación en trabajos con nivel económico bajo o con ingresos inferiores a 1.000 euros (83,9%) es muy superior frente al nivel económico superior o ingresos mayores de 3.000 euros (16,1%) con $p < 0,05$.

El porcentaje de reincorporación de trabajadores que sobrepasaron el tiempo máximo de incapacidad temporal de 18 meses (3,9%) es francamente menor que los que no lo sobrepasaron (96,1%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

La reincorporación laboral asociada al **trabajo desempeñado** fue estadísticamente significativa en el puesto y tipo de trabajo, tipo de contrato, empresa y esfuerzo físico. En cambio, no fue estadísticamente significativa en las variables antigüedad en el puesto

(años), duración de la jornada laboral (horas/día) y riesgos psicosociales (responsabilidad sobre terceros, trabajo estresante, trabajo monótono, satisfacción laboral y grado de concentración en el trabajo). En cuanto a la reincorporación según el puesto de trabajo, destacan las siguientes profesiones: técnicos de mantenimiento (33,3%), taxistas o conductores de turismo (25%), conductores de camiones o mercancías peligrosas (31,3%), directivos empresariales o propietarios de un negocio (76,2%), vendedores o dependientes (40%), trabajadores de la construcción (21,4%), servicio doméstico o de limpieza (14,3%), trabajadores relacionados con la seguridad (22,2%), comerciales o visitantes médicos (53,8%), administrativos o auxiliares (40%), médicos (71,4%) y un 62,5% de amas de casa que vuelven a realizar sus tareas domésticas ($p < 0,05$).

En relación con el tipo de trabajo, destaca que se reincorporan un 26,8% de los trabajadores manuales, un 55,9% de los administrativos, un 62,5% de los técnicos y un 73,9% de los directivos/propietarios; con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Además, el porcentaje de no reincorporación de trabajadores manuales (95%) es muy superior al de trabajadores directivos (5%) con $p < 0,05$. En cuanto al contrato del trabajador, destacamos que aquellos sin contrato o en desempleo se reincorporan en un 26,1%; con contrato temporal, en un 13%; con contrato eventual, en un 27,8%, y con contrato fijo, en un 47,5%; con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Además, el porcentaje de reincorporación de los contratos temporales (3,1%) es muy inferior con respecto a la reincorporación de trabajadores con contratos fijos (96,9%), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

En cuanto a la empresa, destacamos que se reincorporan un 55,3% de los autónomos, un 48,8% de los trabajadores de la empresa pública y un 34,1% de los trabajadores de la empresa privada; con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Aquellos trabajadores que realizan un esfuerzo moderado o elevado (30,6%) se reincorporan menos que aquellos que realizan un esfuerzo leve o nulo (69,4%), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Conclusiones

La cardiopatía isquémica y las valvulopatías avanzadas suponen una patología con elevada incidencia, que en muchos casos ocurren a una edad donde las personas desarrollan su vida laboral en pleno auge. La edad media de la población laboral activa estudiada que presenta una enfermedad cardíaca de este tipo es de 55 años, siendo el infarto agudo de miocardio la patología más prevalente (68,2%), seguido de angina (22,6%) y, por último, las valvulopatías (5,6%).

La gravedad de la enfermedad (riesgo estimado) y la edad del paciente guardan una relación inversa con la reincorporación laboral estadísticamente significativa.

Un tercio de la cardiopatía isquémica estudiada (31,7%) se puede considerar accidentes de trabajo, puesto que la fase aguda ocurrió durante la jornada laboral.

La reincorporación laboral fue mayor en el grupo A que realizó el programa de rehabilitación cardíaca (51,9%) si lo comparamos con el grupo B de referencia (48,1%). La diferencia de reincorporación entre ambos grupos fue aún mayor en trabajadores con riesgo medio-elevado (A: 34,3% y B: 23,3%), aunque en ninguno de los casos tuvieron significación estadística.

Si se encuentran diferencias significativas a favor de la reincorporación laboral en algunos factores de orden socioeconómico, tales como la formación (nivel de estudios) y el nivel económico, a favor en ambos casos del nivel más alto.

En cuanto a las características del puesto de trabajo que guardan asociación con la reincorporación laboral, encontramos el tipo de trabajo (los manuales no se reincorporan o lo hacen en una proporción mucho menor que los otros tipos de trabajadores), el tipo de empresa (mucho menor reincorporación en la privada que en los autónomos o empresa pública) y el tipo de contrato (el contrato fijo se reincorpora más frente al temporal). No se evidencian diferencias significativas entre ambos grupos (grupo A y grupo B) en relación con el tipo de trabajo y la empresa para la que trabajan.

La prevalencia de reincorporación tampoco fue significativamente diferente cuando se comparan tanto

los factores psicosociales como las características del puesto de trabajo en los dos grupos A y B.

Discusión

Aunque en nuestro estudio las diferencias a favor del PRC (grupo A) no han sido significativas, probablemente se deban en parte al tamaño de la muestra, y en parte al temor que presentan los trabajadores de la empresa privada y con niveles de formación primarios a ser despedidos, bien por el antecedente de su cardiopatía o bien por la imposibilidad o poco interés por parte del empresario de adaptar el puesto de trabajo a su nueva situación, lo que en conjunto inclina al trabajador por solicitar una incapacidad permanente.

La reincorporación al trabajo puede marcar un gran beneficio en la vida del paciente, pues puede volver a sentirse útil; al contrario, la incapacidad en muchos casos supone deterioro mental y baja autoestima. Es por esto por lo que pensamos que un PRC que abarca tanto los aspectos físicos como psicológicos del paciente puede influir positivamente tanto en la reincorporación laboral como en la mejora de la calidad de vida, morbilidad y supervivencia.

Bibliografía

1. Ribelles A. Prevención laboral de la patología cardiovascular. Simposium 2006 de Medicina de Trabajo de la Universidad Europea de Madrid (UEM). Valencia 2006.
2. Cazorla M, Galán S, Corcoy R, Carrau E, Gusi G, Martínez Rubio A. Rehabilitación cardíaca ¿Cómo mantener los cambios en el estilo de vida de nuestros pacientes? *Enf Cardiol* 2004; 32-33.
3. Abreu A, Arenas J, Rojas MJ, Rodríguez Pérez M, Rodríguez Rodríguez JB. Calidad de vida de los pacientes postinfarto de miocardio. Diferencias según la edad. *Tempos Vitales* 2003; 3 (2).
4. Espinosa S, Bravo JC, Gómez-Doblas JJ, Collantes R, González Jiménez B, Martínez Lao M, De Teresa E. Rehabilitación cardíaca postinfarto de miocardio en enfermos de bajo riesgo. Resultados de un programa de coordinación

- entre cardiología y atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(1): 53-9.
5. Espinosa S, De Teresa E, Montañés D, Gómez Doblas JJ. La rehabilitación cardiaca en el centro de salud: dirección del cardiólogo. En: *Rehabilitación cardiaca y atención primaria*. 2.ª ed. Madrid: Panamericana 2002; p. 61-72.
 6. Maroto JM, Artiago R, Morales MD, De Pablo C, Abairra V. Rehabilitación cardiaca en pacientes con infarto de miocardio. Resultado tras 10 años de seguimiento. *Rev Esp de Cardiol* 2005; 58: 1181-7.
 7. Castiglioni A. *Historia de la medicina*. Barcelona: Salvat; 1941. p. 197, 198 y 202.
 8. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 59: 2015-20.
 9. Mallory GK, White PP, Salcedo-Salgar J. The speed of healing of myocardial infarction: a study of the pathologic anatomy in seventy-two cases. *Am Heart J* 1939; 18: 647-71.
 10. Rodríguez J, Fernández J, Hernández E, Pinto R. *El ejercicio físico en la rehabilitación cardiaca*. Instituto Superior de Cultura Física Manuel Fajardo; 2005.
 11. World Health Organization (WHO). Regional Office For Europe. The rehabilitation of patients with cardiovascular disease. Report of a seminar. Copenhagen, EURO 0381; 1969.
 12. Maroto JM, et al. Rehabilitación del paciente coronario. Prevención secundaria. Grupo de Trabajo de Rehabilitación Cardiaca de la Sociedad Española de Cardiología. Sección de Cardiología Preventiva y Rehabilitación. Hospital Ramón y Cajal de Madrid. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 643-9.
 13. Del Río G, Turro E, Mesa LD, Mesa RM, De Lorente JA. Protocolos y fases de la rehabilitación cardiaca. Orientaciones actuales. Hospital Clínicoquirúrgico Docente Dr. Joaquín Castillo Duany. Santiago de Cuba. MEDISAN 2005; 9. http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_1_05/san14105.htm.
 14. Kellermann JJ, Shemesh J, Ben Ari E. Contraindications to physical training in patients with impaired ventricular function. *Eur Heart J* 1988; 9 (suppl 17): 71-6.
 15. Ruili V. Rehabilitation in acquired valvular diseases. *Acta Cardiol* 1970; suppl. 14: 85.
 16. Maureira JJ, Goepfert PC, Aliot E. La rehabilitación de pacientes portadores de prótesis valvulares. *Rev Latina Cardiol* 1988; 5: 324-34.
 17. Siscovick DS, Weis INS, Fletcher RH, et al. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Engl J Med* 1984; 311: 874-7.
 18. Cobb LA, Weaver DN. Exercise: a risk for sudden death in patients with coronary heart disease. *JACC* 1986; 7: 215-9.
 19. Álvarez Leiva MI, De la Rosa T, Acosta ME, Albar MJ, García García MJ. Estrategias de control de factores de riesgo cardíaco en pacientes rehabilitados. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla 2007. Rehabilitation of patients with cardiovascular disease. WHO Technical Report n.º 270. Geneva; 1964.
 20. Artigao R, Carcedo C, Delgado J, et al. Rehabilitación del paciente coronario. *Bol Sociedad Castellana Cardiol* 1981; 15: 12-31.
 21. Sosa V, Rodrigo R, De Llano J, Plaza L. Influencia de un programa de rehabilitación postinfarto agudo sobre la capacidad funcional de los pacientes. *Rev Esp Cardiol* 1989; 42 (supl. 1): 43-6.
 22. Working Group Freiburg-im-Breisgau. A programme for the physical rehabilitation of patients with acute myocardial infarction. Copenhagen: WHO. Regional Office for Europe; 1968.
 23. Velasco JA, Tormo V. Ventajas de la rehabilitación precoz en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1975; 28: 495-500.
 24. Zohman LR. Diez años de programas de ejercicios para cardiacos. En: Zohman LR, Kaltus AA (eds.). *Rehabilitación cardiaca en la práctica médica*. Barcelona: Ediciones Toray; 1981. p. 44-59.
 25. Velasco JA, Tormo V. Rehabilitación en pacientes con infarto agudo de miocardio. Resultados al año de seguimiento. *Rev Esp Cardiol* 1977; 30: 698-9.
 26. Velasco JA. Valor de la prueba de esfuerzo precoz en la estratificación de riesgo en pacientes con infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1985; 38 (supl. III): 15-9.
 27. Broustet JP, Guern P, Mora B, Douard H. Early exercise test after myocardial infarction. *Rev Latina Cardiol* 1985; 5: 303-9.
 28. Hopf R, Kaltenbach M, Petersen P. Ejercicios físicos terapéuticos para pacientes coronarios. *Harofarma* 1984; 56-65.
 29. Wenger NK. Rehabilitación del paciente después de un infarto de miocardio. En: Zohman LR, Kaltus AA (eds.). *Rehabilitación cardiaca en la práctica médica*. Barcelona: Ediciones Toray; 1981. p. 1-13.

30. Jiménez Sánchez M, Mata C, Bascuas J, Abad E, García Felipe AI, Rubio E. Reincorporación laboral del trabajador coronario: criterios objetivos para un cambio de puesto de trabajo. *Trauma Fund MAPFRE* 2008; 19 (3): 165-70.
31. Ribera A, Ferreira-González I, Cascant P, et al. Supervivencia, estado clínico y calidad de vida a los cinco años de la cirugía coronaria (Estudio ARCA). *Rev Esp de Cardiol* 2009; 62: 642-51.

Anexo 1. CUESTIONARIO. ESTUDIO TRANSVERSAL DE REINCORPORACIÓN LABORAL TRAS EVENTO CARDIOVASCULAR. CENTRO DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES DE MÁLAGA (CONSEJERÍA DE EMPLEO. JUNTA DE ANDALUCÍA)

Personal investigador que realiza el test:

Fecha de evaluación:

Número de historia clínica:

ID:

Programa de Rehabilitación Cardíaca (PRC)

Fecha de nacimiento: ___/___/___ Edad: _____ Estado civil: _____

Localidad de residencia habitual: _____ Sexo: Masculino Femenino

Raza: Caucásica Americana Otra (indicar): _____

A. ANTECEDENTES PERSONALES DEL PACIENTE

Datos antropométricos: Peso: _____ kg Talla: _____ cm IMC: _____

Hábitos tóxicos (hacer referencia a los últimos diez años):

• Fumador: ¿Cuántos cigarrillos fuma o fumaba al día? _____

• Ex fumador Desde hace _____ años No fumador

Otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV):

• Hipertensión arterial (HTA) Diabetes mellitus (DM)

• Dislipemia (DL) Obesidad Sedentarismo

¿Tiene o ha tenido alguna enfermedad importante o le han operado de algo? _____

¿Tratamiento habitual? Sí No ¿Cuál?: _____

Antecedentes familiares: _____

B. CARDIOPATÍA

Enfermedad cardiovascular: _____

Fecha del evento: ___/___/___ Tiempo de ingreso hospitalario: _____ días

Tratamiento cardioprotector:

• Farmacológico: _____

• Angioplastia: _____

• Tratamiento quirúrgico: _____

¿Ocurrió el evento durante la jornada laboral (accidente de trabajo)?: _____

¿Solicitó la baja laboral a su médico de familia/mutua?: _____ ¿Tiempo de incapacidad temporal (IT)?: _____ meses

Prueba de esfuerzo:

• Previa al PRC → Fc máxima: _____ METS: _____

• Posterior al PRC → Fc máxima: _____ METS: _____

Ecocardiograma o gammagrafía: _____ Función sistólica conservada: _____

Pronóstico: _____ Riesgo estimado: Bajo Medio Alto

Anexo 1. **CUESTIONARIO. ESTUDIO TRANSVERSAL DE REINCORPORACIÓN LABORAL TRAS EVENTO CARDIOVASCULAR. CENTRO DE PREVENCIÓN DE RIESGOS LABORALES DE MÁLAGA (CONSEJERÍA DE EMPLEO. JUNTA DE ANDALUCÍA) (cont.)**

C. ANTECEDENTES LABORALES DEL PACIENTE

Estudios: Ninguno Básicos Medios Universitarios

Nivel económico: Bajo (<1.000 €) Medio (1.000-3.000 €) Alto (>3.000 €)

Cónyuge trabaja: Sí No Familiares a su cargo: _____

Datos profesionales (cuándo ocurrió el infarto)

• Profesión/puesto de trabajo: _____ Tipo de trabajo: _____

• Antigüedad en el puesto: _____ años Jubilación por edad > 65 años: _____

• Duración de la jornada laboral: _____ horas por día Tipo de contrato: _____

• Trabajador por cuenta ajena: Empresa privada (P) Empresa pública (F)

• Trabajador por cuenta propia o autónomo (A)

• ¿Responsabilidad sobre terceros?: Sí No ¿Es estresante?: Sí No ¿Y monótono?: Sí No

• ¿Está satisfecho con su trabajo?: Sí No ¿Necesita estar muy concentrado?: Sí No

• Esfuerzo físico: _____

• Trabajos anteriores:

1) _____ ¿Tiempo? _____ años

2) _____ ¿Tiempo? _____ años

3) _____ ¿Tiempo? _____ años

• Reincorporación laboral: Sí No

– Si la respuesta es SÍ: Tiempo de baja: _____ Mismo trabajo: _____

Otro trabajo (defina puesto y tiempo trabajado desde reincorporación): _____

– Si la respuesta es NO: Desempleo: _____ Incapacidad permanente: _____ Grado: _____

• ¿Ha notado algún cambio desfavorable en su situación personal o laboral tras su reincorporación?: _____

• ¿Está satisfecho con el PRC (sólo para población objeto de estudio): Sí No

• ¿Continúa con las recomendaciones que le hizo su cardiólogo?: Sí No

Trabajador con sintomatología respiratoria expuesto a sustancias químicas

M.^a Eugenia González Domínguez¹, José Manuel Romero Sánchez², Juan Luis Alfaro Basilio³
¹ Especialista en Medicina del Trabajo. Responsable del Servicio Médico del Centro Babía de Cádiz de EADS. Miembro del Grupo de Investigación PAIDI CTS-391. ² Enfermero. Miembro del Grupo de Investigación PAIDI CTS-391. ³ Enfermero del Servicio Médico de AIRBUS Puerto Real (Cádiz)

Correspondencia:

Dra. M.^a Eugenia González Domínguez

Correo electrónico: maria.gonzalez@casa.eads.net

Fecha de recepción: 16/10/09

Fecha de aceptación: 19/11/09

Este trabajo ha sido galardonado con el Premio al mejor Caso Clínico en Medicina y Enfermería del Trabajo en el VII Congreso Español de Especialistas en Medicina y Enfermería del Trabajo

Anamnesis

Paciente varón de 53 años, de profesión chapista aeronáutico, que desde hace un año viene notando prurito óculo-nasal, estornudos, hidrorrea, obstrucción nasal constante sin relación estacional, tos con expectoración mucosa matutina en relación a olores fuertes, risa o ejercicios. No presenta fiebre ni disnea, pero sí refiere sibilantes nocturnos; es roncadador sin pausas de apnea.

Como antecedentes personales destaca la intolerancia al metamizol (exantema), ex fumador de 40 cigarrillos al día desde el año 1991 y rinitis sin tratamiento. No tiene contacto con animales domésticos.

Entre los antecedentes de exposición a sustancias químicas destaca una posible exposición ambiental a tricloroetileno, aluminio y Aqua Quench 260 (glicol).

Exploración física

Peso corporal: 98 kg; talla: 1,71 m. Discreta hipertrofia bilateral de cornetes, eritema faríngeo y auscultación pulmonar normal.

Pruebas complementarias

El estudio se ha llevado a cabo por un equipo multidisciplinar formado por alergólogos, higienista industrial, médico del trabajo y neumólogos durante un periodo que incluye los años 2006 y 2007.

Se realizaron mediciones higiénicas de tipo ambiental de las sustancias a las que podía estar expuesto dicho trabajador:

- Polvo de aluminio procedente del rebarbado de las piezas de dicho material.
- Tricloroetileno: disolvente empleado para el desengrase en fase de vapor del tratamiento de las piezas realizado en el horno SG-200.
- Glicoles, procedentes también del tratamiento realizado a las diferentes piezas en el área del horno de temple con Aqua Quench 260.

Se realizaron mediciones de flujo pico mediante medidores portátiles. Para ello se adiestró previamente al trabajador en el manejo del aparato, a la vez que se le especificó por escrito cada uno de los pasos a seguir para realizar las mediciones. Estas mediciones se realizaron en tres ocasiones distribuidas a lo largo del día

Tabla 1. RESULTADOS DE LOS MUESTREOS AMBIENTALES

Referencia muestra	Lugar de muestreo	Tiempo muestreo (minutos)	Contaminante evaluado	Concentración (mg/m ³)
PVC-1	Ambiental sobre mostrador	60	Polvo aluminio	0,04
G-1	Ambiental sobre mostrador	25	Glicoles	350-1.000
G-2	Ambiental frente a pasillo	12	Glicoles	350-1.000
G-3	Ambiental sobre mueble	10	Glicoles	350-1.000
G-4	Ambiental frente a pasillo	10	Glicoles	350-1.000
CA-10	Ambiental sobre mueble	55	Tricloroetileno	40,00

Tabla 2. RESULTADOS DE LOS VALORES DE REFERENCIA

Contaminante	Límites adoptados VLA-ED (mg/m ³)*
Aluminio, metal en polvo	10
Tricloroetileno**	273
Glicoles	No establecido

*VLA-ED: valor límite ambiental-exposición diaria

**C2: sustancia carcinogénica de segunda categoría. Sustancias que puedan considerarse como carcinogénicas para el hombre. Se dispone de suficientes elementos para suponer que la exposición del hombre a tales sustancias puede producir cáncer.

(previa a la exposición en el lugar de trabajo, durante y fuera de la jornada laboral) durante 15 días. Posteriormente se realizó una segunda serie de mediciones durante 30 días más.

El resto de pruebas realizadas son las siguientes: hemograma y velocidad de sedimentación, estudio de coagulación, bioquímica de rutina, inmunoglobulina E total, radiografía postero-anterior y lateral de tórax, estudio alergológico, test de metacolina, pruebas funcionales respiratorias y electrocardiograma.

El estudio alergológico que se llevó a cabo consistió en la realización de test intraepidérmicos (*prick*) y test epicutáneos con las sustancias a las que estaba expuesto (tricloroetileno, Aqua Quench [glicol], aluminio en polvo y agua más residuos). Se amplió el estudio, testando además neuroalérgenos (ácaros, hongos, epitelios, pólenes y látex) y realizando test epicutáneos con batería estándar europea (True-Test).

Resultados

Todas las concentraciones detectadas en los muestreos ambientales realizados son inferiores si se comparan

con su “valor límite ambiental de exposición diaria”. Los valores para los glicoles no pueden compararse con un “valor límite ambiental de exposición diaria”; únicamente se detecta su presencia ambiental (Tablas 1 y 2).

La variabilidad de la prueba realizada de flujo pico fue menor al 20%, la inmunoglobulina E presentaba un valor de 76,5 mL, el test de metacolina fue negativo y las pruebas funcionales respiratorias se encontraban dentro de la normalidad (Tabla 3 y Figura 1).

En cuanto a los test cutáneos y epicutáneos, el resultado fue positivo a la parafenilendiamina y negativo a las sustancias expuestas en el lugar de trabajo. El resto de pruebas realizadas eran compatibles con la normalidad, excepto la radiografía de tórax que presentaba un engrosamiento pleural axilar derecho.

Diagnóstico

En un principio, el diagnóstico de sospecha fue probable asma bronquial ocupacional leve, rinitis y sinusitis maxilar de larga evolución. Tras el estudio realizado se descarta la posibilidad de asma ocupacional,

Tabla 3. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

	Actual prebronc.	% pred. prebronc.	Actual posbronc.	% pred. posbronc.
FVC	3,85	83	3,89	83
FEV1	3,13	90	3,14	90
FEV1/FVC%	81		81	
FEF 50%	3,66	87	4,23	101
FEF 75%	1,28	113	1,16	103
FEF 25-75%	2,99	95	3,18	101
FEF máx	10,41	114	9,79	107
Tiempo espiratorio	6,43			
FIVC	3,85			
FIV1	1,5			
Volúmenes				
SVC	3,95	79		
IC	3,3	95		
ERV	0,66	43		
Difusión				
DLCOunc	22	74		
DL/VA	3,83			
VA	5,75	105		

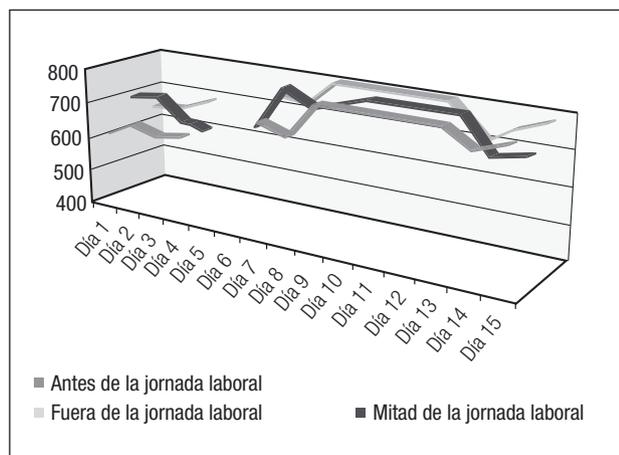


Figura 1. Mediciones de flujo pico.

manteniéndose el diagnóstico de rinitis y sinusitis, que serían las entidades clínicas responsables de la sintomatología descrita.

Tratamiento

Budesonida y formoterol 4,5/160 μg /dosis, si es precisa por la aparición de tos, pitos o asfixia.

El tratamiento de la sinusitis maxilar fue fluticasona propionato (*spray* nasal acuoso), lavados nasales, metronidazol y espiramicina.

Evolución

Al trabajador se le realizó un seguimiento de 11 meses. Durante este periodo se llevaron a cabo todas las pruebas complementarias. Las sibilancias nocturnas remitieron y persistieron esporádicamente episodios de congestión nasal con mayor mucosidad, que cedieron con el tratamiento prescrito. A junio de 2009 continúa asintomático y presenta ocasionalmente la sintomatología descrita, sin presentar sibilancias nocturnas en ningún momento.

Medidas preventivas

Según la valoración del puesto, no se detecta ningún riesgo broncopulmonar que requiera la utilización de equipos de protección personal; sin embargo, sí son necesarias medidas preventivas generales. Asimismo, el orden y la limpieza tienen una especial importancia en toda el área de trabajo. La utilización de guantes anticortes de seguridad es obligatoria en la manipulación de las piezas con filos cortantes. Durante las operaciones de repaso manual con herramientas rotativas se deben utilizar gafas de seguridad. Posteriormente al recocido de las piezas, se debe dejar transcurrir el tiempo de seguridad para evitar quemaduras. En la exposición a posturas con carga estática elevada, se debe descansar durante un periodo de tiempo.

Discusión

El diagnóstico del asma ocupacional requiere, en primer lugar, demostrar la existencia de asma y, en segun-

do lugar, confirmar la relación del asma con el medio laboral^(1,2). Esto implica la existencia de una historia clínica compatible. Los elementos clave para la historia ocupacional son sugeridos por Bernstein (1999) e incluyen⁽³⁾:

- Historia de empleos y descripción del trabajo.
- Lista de todos los procesos y sustancias usadas en los ambientes laborales.
- Trabajos previos.
- Síntomas que deben investigarse con respecto a su naturaleza, duración, patrón temporal y su relación con el trabajo (por ejemplo, mejoría mientras se está fuera del trabajo).
- Además, rinoconjuntivitis precedente o concomitante^(4,5).

Es importante que se investigue cualquier tipo de asma de comienzo en el adulto como posible asma ocupacional, sobre todo si se trata de un trabajador que está expuesto a un agente conocido como causante de asma ocupacional.

En el caso de asma ocupacional debida a agentes de moléculas de alto y bajo peso molecular, la evidencia de una sensibilización específica por test cutáneo o inmunoglobulina E específica con una historia sugestiva no es suficiente para hacer el diagnóstico de asma ocupacional debida a este agente. El diagnóstico requiere una confirmación objetiva de asma y cambios funcionales relacionados con el trabajo, junto con una historia que sugiera que el agente conocido es causante de asma ocupacional.

La espirometría pre- y posbroncodilatadores constituye la piedra angular para el diagnóstico de asma. Por tanto, demostrar la reversibilidad, una mejoría del volumen espiratorio forzado en el primer segundo de un 12% o más y 200 mL de cambio absoluto, o una mejoría de la capacidad vital forzada del 12% o más y 200 mL, es fundamental para documentar el diagnóstico de asma. Si esta prueba es normal, o no logra cumplir estos criterios de reversibilidad, requerirá de una prueba de broncoprovocación inespecífica con metacolina. Si esta última es negativa y el paciente continúa expuesto a la sustancia, se descartará el diagnóstico de asma ocupacional. Si no está expuesto o no está trabajando, es necesario que regrese al trabajo para

continuar el proceso diagnóstico. Los métodos más útiles para establecer la relación del asma con el trabajo son la monitorización del flujo pico (sensibilidad del 75%, especificidad del 94%) y los eosinófilos en esputo (sensibilidad del 83%, especificidad del 98%). Como recursos adicionales tenemos la broncoprovocación inespecífica (metacolina) en el trabajo y fuera de éste (sensibilidad del 100%, especificidad del 80%), las pruebas cutáneas de alergia –*prick test*– (sensibilidad del 80%, especificidad del 59%) y, como confirmatorio, el test de inhalación específico –SIC– (sensibilidad del 100%, especificidad del 100%).

En el caso de asma inducida por irritantes, el diagnóstico se basa casi exclusivamente en criterios clínicos y en una historia muy detallada sobre el tipo e intensidad de la exposición laboral, así como la objetivización de la obstrucción y de la hiperreactividad bronquial.

Los test cutáneos de alergia y la valoración de los anticuerpos específicos inmunoglobulina E en asma ocupacional son útiles para detectar una respuesta específica a los alérgenos de alto peso molecular⁽⁶⁾. Además, la realización del test cutáneo de alergia o la demostración de inmunoglobulina E específica confirma o excluye el estado atópico del paciente. Esta prueba no es costosa, es simple, rápida, segura de realizar y además se puede hacer en pacientes con alteración en la función pulmonar⁽⁷⁾. Sin embargo, su uso es limitado por la falta de extractos comercialmente disponibles con alérgenos conocidos como causantes de asma ocupacional. La sensibilidad y la especificidad del test cutáneo de alergia varían considerablemente dependiendo del estándar de oro; la calidad de los extractos es crítica.

El papel de los test inmunológicos en la evaluación de la respuesta a la inmunoglobulina E en el diagnóstico de asma ocupacional debida a moléculas de bajo peso molecular es más limitado. Primero, porque la mayoría de sus mecanismos patogénicos no son claros y no ha sido posible comprometer a un mecanismo de inmunoglobulina E; y segundo, porque los componentes de moléculas de bajo peso molecular son haptenos y pueden actuar como alérgenos solamente al unirse a una o más proteínas séricas. En muchos casos son detectables los conjugados de hapteno-proteína sérica específica inmunoglobulina E, pero su significado es

frecuentemente cuestionable, reflejando una exposición o sensibilización específica. Generalmente hay una falta de antígenos estandarizados para realizar los test inmunológicos para agentes químicos de moléculas de bajo peso molecular, como también una variabilidad significativa interlaboratorios en los protocolos de inmunoensayo. Los diagnósticos que hemos considerado son las siguientes entidades clínicas:

- Asma agravada por el trabajo.
- Bronquitis eosinofílica.
- Bronquiolitis.
- Neumonitis por hipersensibilidad.
- Síndrome de disfunción de cuerdas vocales.
- Síndrome de sensibilización química múltiple.

Conclusiones

Todas las concentraciones detectadas en los muestreos ambientales realizados son inferiores en comparación con su “valor límite ambiental de exposición diaria”. Los valores para los glicoles no pueden compararse con un “valor límite ambiental de exposición diaria”, únicamente se detecta su presencia ambiental.

El estudio alérgico con las sustancias de exposición en su lugar de trabajo ha sido negativo; sin embargo, el resultado es positivo a parafenilendiamina. No se ha podido objetivar variabilidad del flujo pico superior al 20%, y el test de hiperreactividad bronquial directo con metacolina fue negativo.

Ambas pruebas diagnósticas tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma laboral, por lo que siendo negativas, estando el trabajador en activo, prácticamente descartarían un cuadro de asma laboral en el momento del estudio.

No podemos descartar la posibilidad de un síndrome de disfunción reactiva de la vía aérea en un momen-

to previo al estudio, ni de mecanismos no inmunoalérgicos que hayan cedido con el tiempo, por lo que no se objetivaría con el test de metacolina.

En el momento del estudio, las concentraciones detectadas en el medio laboral, de tricloroetileno, aluminio y glicol no son causantes de hiperreactividad bronquial en este trabajador. La ausencia de hiperreactividad bronquial es un hecho en contra de un cuadro de asma laboral que se ha descartado que estuviera vigente durante el estudio.

Bibliografía

1. Martínez González C, Rego Fernández G. Enfermedades respiratorias de origen ocupacional. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (11): 631-44.
2. Figueroa G, Luisa MA. Enfermedades broncopulmonares ocupacionales. *Rev Méd Urug* 1989; 5 (2/3): 74-7.
3. Bernstein DI. Clinical assessment and management of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI (eds.). *Asthma in the Workplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1999. pp. 145-57.
4. Malo JL, Lemièrre C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997; 10: 1513-5.
5. Gautrin D, Ghezzi H, Infante-Rivard C, Malo JL. Natural history of sensitization, symptoms and diseases in apprentices exposed to laboratory animals. *Eur Respir J* 2001; 17: 904-8.
6. Grammer LC, Patterson R. Immunologic evaluation of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI (eds.). *Asthma in the Workplace*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc; 1999. pp. 159-71.
7. Moscato G, Perfetti L, Galdi E. Clinical evaluation of occupational asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 469-73.

Leptospirosis icterohemorrágica. A propósito de un caso

Jazmín Guevara Lara¹, Antonio Delgado Lacosta²

¹ *Médico residente de 2.º año de Medicina del Trabajo*

² *Especialista en Medicina Interna y en Medicina del Trabajo*

Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP. Majadabonda (Madrid)

Correspondencia:

Dra. Jazmín Guevara Lara

Centro de Prevención y Rehabilitación FREMAP.

Ctra. de Pozuelo, 61. 28220 Majadabonda (Madrid)

Correo electrónico: jazmin_guevara@fremap.es

Fecha de recepción: 23/10/09

Fecha de aceptación: 19/11/09

Este trabajo ha sido galardonado con el Premio al mejor caso clínico de residentes en Medicina y Enfermería del Trabajo en el VII Congreso Español de Especialistas en Medicina y Enfermería del Trabajo

Caso clínico

Varón de 49 años que acudió a urgencias por fiebre elevada y malestar general de 2 semanas de evolución, asociado a disnea progresiva, dolor abdominal difuso y lesiones cutáneas en miembros inferiores; pocas horas antes había notado la aparición de ictericia conjuntival. Se interroga a la familia por sus antecedentes y niegan consumo de tóxicos, viajes exóticos en los últimos 3 meses y otras patologías previas. Informan de que trabaja como pocero del alcantarillado en la Comunidad de Madrid. La exploración física al ingreso mostró a un paciente agitado y con mal estado general. Su presión arterial (PA) era de 90/60 mmHg, la frecuencia cardíaca (FC) de 120 lpm, la frecuencia respiratoria (FR) de 28 rpm, y la temperatura de 38,8 °C. Se constató ictericia conjuntival, estertores crepitantes en ambos campos pulmonares, hepatomegalia dolorosa a 7 cm y lesiones maculares con signos de rascado en los miembros inferiores. A los pocos minutos de su llegada a urgencias

comenzó a convulsionar súbitamente a pesar del manejo urgente y presentó hasta 4 crisis comiciales generalizadas, por lo cual se le trasladó a la unidad de cuidados intensivos (UCI). El estudio analítico inicial mostró 23.000 leucocitos, con un 85% de neutrófilos, Hb: 9,2 g/dL; HTC: 26%. Creatinina: 4,8 mg/dL. Urea: 250 mg/dL. GOT: 168 U/L; GPT: 200 U/L; GGT: 1.850 U/L; FA: 674 U/L; bilirrubina total: 40 mg/dL; bilirrubina directa: 28 mg/dL. Los iones, el calcio y el fósforo eran normales. El sedimento de orina mostraba proteinuria, hematuria y cilindruria, lo cual indica afectación renal aguda. También se solicitó serología urgente, que resultó positiva para virus de hepatitis C (VHC), pero negativa para tóxicos y drogas de abuso.

Se solicitaron diferentes pruebas de diagnóstico por imagen, como una radiografía del tórax (**Figura 1**), que mostró infiltrados alveolares difusos en ambos campos pulmonares, una TAC cerebral que fue informada como normal y un ecocardiograma que evidenció miocardiopatía dilatada. En la UCI se completó el

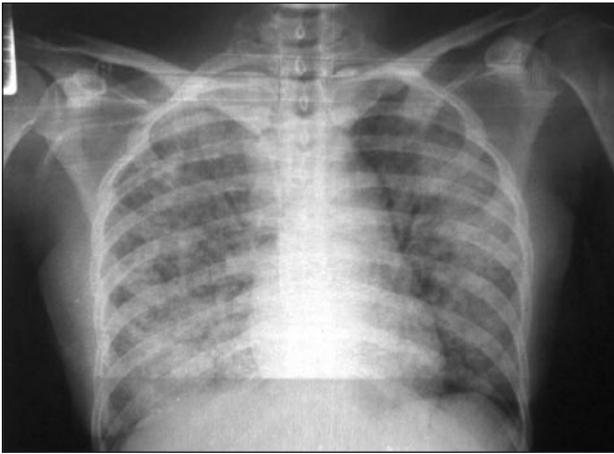


Figura 1. Radiografía de tórax: infiltrados alveolares difusos en ambos campos pulmonares.

estudio del paciente mediante pruebas serológicas que fueron determinantes en el diagnóstico del caso. El estudio serológico fue negativo para el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), sífilis (VDRL), *Rickettsia* spp., *Brucella* spp., toxoplasmosis, citomegalovirus y *Legionella*, pero resultó **positivo para *Leptospira icterohaemorrhagiae***.

El dato epidemiológico de su exposición laboral (pocero de alcantarillas) y su contacto probable con la orina de roedores, asociado ello a la fiebre y a un deterioro clínico tan importante y rápido, con afectación multiorgánica, sugieren de forma notable la posibilidad diagnóstica de una leptospirosis icterohemorrágica o síndrome de Weil, que fue confirmada con la prueba serológica (prueba de aglutinación microscópica [PAM]), la cual objetivó seroconversión con aglutinaciones positivas para *Leptospira*.

Tratamiento y evolución

Se inició tratamiento antibiótico con penicilina G sódica vía intravenosa. El paciente precisó soporte hemodinámico, respiración mecánica prolongada que requirió traqueostomía y varias sesiones de hemodiálisis para la insuficiencia renal, así como transfusión de hemoderivados en varias ocasiones. Las crisis comiciales se controlaron con fenitoína. Recibió tratamiento para reinfecciones pulmonares propias de su estancia en UCI,

con múltiples antibióticos y buena respuesta. La evolución clínica fue lentamente favorable y superó su estado de fallo multiorgánico. A los 4 meses del ingreso fue alta hospitalaria y realizó rehabilitación de sus secuelas de forma ambulatoria. El paciente pasó por el equipo de valoración de incapacidad (EVI), que le consideró afecto de una incapacidad permanente absoluta (IPA) con base a las siguientes secuelas: insuficiencia renal crónica leve, polineuropatía sensitivo-motora residual en relación con el largo periodo de encamamiento hospitalario, con lesión del nervio ciático poplíteo externo bilateral y hepatopatía crónica por el VHC (muy discutible desde el punto de vista médico, pero así considerada por el EVI). No quedaron secuelas cognitivas. A los 4 años del proceso, la situación del paciente está estabilizada y sigue revisiones de forma periódica. La empresa fue multada por no cumplir las normas de seguridad e higiene en el trabajo.

Discusión

Nos encontramos ante un paciente gravemente enfermo, con signos de fracaso multisistémico en el seno de una sepsis (leucocitosis, neutrofilia, anemia, hipotensión, taquicardia, taquipnea y fiebre), con afectación del sistema nervioso central (SNC) (convulsiones). Hay datos de daño renal (analítica de insuficiencia renal), lesión hepática (ictericia, hiperbilirrubinemia, hepatomegalia e hipertransaminasemia) y afectación pulmonar (distrés respiratorio e infiltrados alveolares bilaterales). Para enfocar el caso es importante hacer un amplio diagnóstico diferencial. En el síndrome febril, la causa principal son las infecciones (30-40%), seguidas de las neoplasias (20-30%), colagenosis y vasculitis (15%) y, finalmente, causas idiopáticas o de origen incierto (10%). Hay que recordar que se deben considerar situaciones particulares, como la fiebre en los pacientes neutropénicos, hospitalizados y con VIH, aunque dichas situaciones no se adaptan al caso presente. Entre las infecciones causadas por bacterias, debemos pensar en la brucelosis (apoyada en la fiebre y el compromiso hepático y del SNC) y en la salmonelosis (por las mismas razones), pero el antecedente de

contacto con ganado vacuno infectado o de consumo de leche no higienizada no se evidenció en este caso. Otras posibles causas son la tuberculosis, los abscesos intraabdominales y de la vía biliar, la fiebre Q y la psitacosis. Las infecciones causadas por virus (virus de la hepatitis, citomegalovirus, VIH, dengue y hantavirus) son posibles diagnósticos con base en la clínica y a la espera de los resultados de serología, que es la prueba diagnóstica de elección en el contexto actual. El dengue y el hantavirus podemos descartarlos ante la ausencia de viajes a zonas endémicas. Los protozoos causantes de la toxoplasmosis y el paludismo son también importantes en el diagnóstico diferencial de este caso clínico. Este paciente presentaba serología positiva para el VHC al ingreso, dato de difícil encuadre dentro del proceso agudo y que bien podía ser previo a todo el cuadro. Por otra parte, no es infrecuente que las neoplasias de tumores sólidos de riñón, hígado y pulmón, todas las neoplasias hematológicas, las colagenosis y vasculitis como la enfermedad de Still, el lupus eritematoso sistémico o la panarteritis nodosa cursen con síndrome febril y alteraciones hepáticas, renales y pulmonares, y compromiso multisistémico, pero no hay datos en la historia que sugieran estos diagnósticos. En

suma, creemos que nos encontramos ante un proceso infeccioso y que la serología nos indicará el origen (muy posiblemente sea una leptospirosis, dado el puesto de trabajo del paciente). Sin duda, el dato epidemiológico de la exposición laboral del paciente –al trabajar como pocero en las alcantarillas– y su posible contacto con la orina de roedores, asociado ello a la fiebre y a un deterioro clínico tan importante y rápido, con afectación multiorgánica, sugieren de forma notable la posibilidad de una leptospirosis icterohemorrágica, que se confirmó mediante la serología, la cual evidenció seroconversión con aglutinaciones positivas para *Leptospira*.

Conclusiones

La leptospirosis icterohemorrágica o enfermedad de Weil es la forma grave de la enfermedad, con una elevada mortalidad (5-10%). Es principalmente una enfermedad profesional, por lo cual se debe insistir en la prevención para los trabajadores expuestos, y se ha de realizar desratización, drenaje de las aguas y facilitar las medidas de higiene personal adecuadas, así como la información y formación necesarias a los trabajadores.

Agenda

III Congreso Internacional sobre Salud y Trabajo

Organiza: Instituto Nacional de Salud de los Trabajadores de Cuba

Sede: Palacio de Convenciones. La Habana (Cuba)

Fecha: 12-16 de abril de 2010

MÁS INFORMACIÓN:

e-mail: eibarra@infomed.sld.cu

Página web: www.sld.cu/sitios/salocupa/

Rheumatology for the Primary Care Physician Roman Empire Cruise

Lugar: Roma (Italia)

Fecha: 19-29 de abril de 2010

MÁS INFORMACIÓN:

Página web: www.continuingeducation.net/course/details.php?program_number=749

V Fórum Mediterráneo Multidisciplinar Contra el Dolor

Organiza: Institut Menorquí d'Estudis (IME) y Unidad del Dolor. Hospital Mateu Orfila. Ib-Salut

Lugar: Mahón (Menorca)

Fecha: 7-8 de mayo de 2010

MÁS INFORMACIÓN:

Tfno.: 661 312 112

Fax: 971 368 041

e-mail: forumdolor@excursionesmenorca.com

Future Proofing the Aged & Community Care Workforce

Lugar: Sydney (Australia)

Fecha: 25-26 de mayo de 2010

31e Congrès National de Médecine et Santé au Travail

Lugar: Toulouse (Francia)

Fecha: 1-4 de junio de 2010

MÁS INFORMACIÓN:

Página web: www.medecine-sante-travail.com

Normas de presentación de manuscritos

La revista *MEDICINA DEL TRABAJO* es el órgano de expresión de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEMMT) y está abierta a la publicación de trabajos de autores ajenos a la asociación.

Los artículos pueden ser publicados en la versión electrónica de la revista, en internet o en otros formatos electrónicos, siempre que cuenten con la aceptación de los autores.

Este documento recoge los principios éticos básicos y las instrucciones dirigidas a los autores en relación con la escritura, la preparación y el envío de manuscritos a la revista. Estas instrucciones se basan en los requisitos de uniformidad del International Committee of Medical Journal Editors, que pueden consultarse en la página web www.icmje.org.

1. Consideraciones éticas y derechos de autor

No se aceptarán artículos ya publicados. En caso de reproducir parcialmente material de otras publicaciones (textos, tablas, figuras o imágenes), los autores deberán obtener del autor y de la editorial los permisos necesarios.

Los autores deben declarar cualquier vínculo comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en relación con el artículo remitido. En caso de investigaciones financiadas por instituciones, se deberá adjuntar el permiso de publicación otorgado por las mismas.

En la lista de autores deben figurar únicamente las personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo, esto es, quienes han participado en la concepción y realización del trabajo original, en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo, así como en la aprobación de la versión que se somete para publicación. Se indicará su nombre y apellido.

Las personas que han colaborado en la recogida de datos o han participado en alguna técnica no se consideran autores, pero se puede reseñar su nombre en un apartado de agradecimientos.

En aquellos trabajos en los que se han realizado estudios con pacientes y controles, los autores deberán velar por

el cumplimiento de las normas éticas de este tipo de investigaciones (comités de ética); en concreto, habrán de contar con un consentimiento informado de los pacientes y controles que deberá mencionarse expresamente en la sección "Material y métodos".

El envío de un trabajo para su publicación implica la formal aceptación de estas normas y la cesión de los derechos de autor del mismo a la revista *MEDICINA DEL TRABAJO* (véase apartado 3, "Normas de presentación de manuscritos").

La revista *MEDICINA DEL TRABAJO* declina cualquier responsabilidad derivada del incumplimiento de estas normas por parte los autores.

2. Secciones

La revista *MEDICINA DEL TRABAJO* consta de las siguientes secciones:

A. Editorial

Trabajos escritos por encargo del director y/o del Comité Editorial, o redactados por ellos mismos, que tratan de aspectos institucionales, científicos o profesionales relacionados con la Medicina del Trabajo. La extensión máxima será de 4 folios mecanografiados a doble espacio, y la bibliografía no superará las 6 citas.

B. Originales

Trabajos de investigación inéditos y no remitidos simultáneamente a otras publicaciones, en cualquier campo de la Medicina del Trabajo, con estructura científica: resumen, palabras clave, introducción, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones, y agradecimientos. La extensión recomendada es de 15 páginas DIN-A4, mecanografiadas a doble espacio, con 6 tablas y/o figuras y un máximo de 20 referencias bibliográficas. En la **Introducción** deben mencionarse claramente los objetivos del trabajo y resumirse el fundamento del mismo sin revisar extensamente el tema. Se citarán sólo las referencias estrictamente necesarias.

En **Material y métodos** se describirá la selección de personas o el material estudiado, y se detallarán los métodos, aparatos y procedimientos con la suficiente precisión como para que otros investiga-

dores puedan reproducir el estudio. Se describirán brevemente las normas éticas seguidas por los investigadores tanto en los estudios realizados con humanos como en los llevados a cabo con animales. Se expondrán los métodos científicos y estadísticos empleados, así como las medidas utilizadas para evitar los sesgos. Se deben identificar con precisión los medicamentos (nombres comerciales o genéricos) o sustancias químicas empleadas, las dosis y las vías de administración.

En **Resultados** se indicarán los mismos de forma concisa y clara, incluyendo el mínimo número imprescindible de tablas y/o figuras. Se presentarán de modo que no exista duplicación ni repetición de datos en el texto ni en las figuras y/o tablas.

En **Discusión** se destacarán los aspectos novedosos e importantes del trabajo, así como sus posibles limitaciones en relación con trabajos anteriores.

En **Conclusiones** se indicará lo que aporta objetivamente el trabajo y las líneas futuras de aplicación y/o investigación que abre. No debe repetirse con detalle el contenido de apartados anteriores.

En **Agradecimientos** podrán reconocerse las contribuciones que no impliquen autoría, así como la ayuda técnica y/o el apoyo material o financiero, y se especificará la naturaleza de dichas contribuciones, así como las relaciones financieras o de otro tipo que puedan causar conflicto de intereses.

En la valoración de los originales son de especial importancia el tratamiento riguroso científico y metodológico, la trascendencia del tema tratado y su novedad, así como la claridad expositiva y literaria.

C. Revisiones

Esta sección recoge la puesta al día y ampliación de informes, estudios o trabajos ya publicados. Las revisiones pueden ser encargadas por el Comité de Redacción en consideración con el interés del tema en el ámbito de la Medicina del Trabajo.

D. Casos clínicos

Constituyen una reseña de experiencias personales de la práctica diaria cuya publicación resulte de interés por la inusual

incidencia del problema y/o las perspectivas novedosas que aporte en el ámbito de la Medicina del Trabajo. Incluirán una descripción del caso, información detallada de antecedentes, exploraciones (reproducción de imágenes características), tratamiento y evolución. Se completarán con una discusión y una conclusión. La extensión no ha de superar los 4 folios mecanografiados a doble espacio, y la bibliografía no incluirá más de 6 citas.

E. Cartas al director

Sección destinada a contribuciones y opiniones de los lectores sobre documentos recientemente publicados en la revista, disposiciones legales que afecten a la Medicina del Trabajo o aspectos editoriales concretos de la propia publicación. Puede incluir observaciones científicas formalmente aceptables sobre los temas de la revista, así como aquellos trabajos que por su extensión reducida no se adecuen a la sección **Originales**. En caso de que se trate de comentarios sobre trabajos ya publicados en la revista, se remitirá la carta a su autor original, el cual dispondrá de 2 meses para responder; pasado dicho plazo, se entenderá que declina esta opción.

Los comentarios, trabajos u opiniones que puedan manifestar los autores ajenos al Comité Editorial en esta sección en ningún caso serán atribuibles a la línea editorial de la revista. Por otra parte, el Comité Editorial podrá incluir sus propios comentarios.

La extensión máxima será de 2 hojas DIN-A4, mecanografiadas a doble espacio, y se admitirán una tabla o figura y hasta 10 citas bibliográficas.

F. Comentarios bibliográficos

Sección donde se incluyen reseñas comentadas sobre publicaciones recientes de especial interés en el ámbito de la Medicina del Trabajo.

G. Normativa

Sección donde se reseñan y publican total o parcialmente las disposiciones relevantes en el campo de la Salud Laboral y del ejercicio de la Medicina del Trabajo.

H. Noticias

Sección dedicada a citar las noticias de actualidad de la especialidad.

I. Agenda

Citas y eventos relacionados con la Salud Laboral y la Medicina del Trabajo.

El Comité de Redacción podrá considerar la publicación de trabajos y documentos de especial relevancia para la Medicina del Trabajo que no se ajusten a los formatos anteriores.

3. Normas de presentación de manuscritos

Los manuscritos podrán remitirse por correo electrónico con una copia impresa en papel, o bien mediante dos copias impresas por correo ordinario o mensajería.

- **Los archivos digitales** se dirigirán a: publicaciones@accionmedica.com

En "Asunto" se indicará "Revista Medicina del Trabajo". En caso de que el servidor de correo imponga restricciones en la transferencia de archivos voluminosos, éstos podrán remitirse en soporte CD junto con la copia impresa.

- **Las copias impresas (y CD, en su caso)** se dirigirán a:

Grupo Acción Médica. Departamento de Publicaciones

Secretaría de Redacción (A/A: Dr. Javier Hermoso/Srta. Carmen González)
c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta. 28003 Madrid

Los archivos digitales tendrán las siguientes características:

a) Texto: preferiblemente en formato RTF, Open Document o Microsoft Word®.

b) Imágenes (*véase también el apartado 5, "Figuras"*):

- Formato TIFF, EPS o JPG.

- Resolución mínima: 350 ppp (puntos por pulgada).

- Tamaño: 15 cm de ancho.

Toda imagen que no se ajuste a estas características se considera inadecuada para imprimir. Se indicará la orientación (vertical o apaisada) cuando ello sea necesario para la adecuada interpretación de la imagen.

Las **copias impresas** deben ir mecanografiadas en el tipo de letra Times New Roman, cuerpo 11, a doble espacio, en formato DIN-A4, con las páginas debidamente numeradas. Se pueden acompañar fotografías de 13 × 18, diapositivas y dibujos o diagramas. En dichos documentos se detallarán clara-

mente los elementos. Las microfotografías de preparaciones histológicas deben llevar indicada la relación de aumento y el método de coloración. No se aceptan fotocopias.

Todas las páginas irán numeradas consecutivamente empezando por la del título. La primera página incluirá los siguientes datos identificativos:

- **1. Título completo** del artículo en castellano y en inglés, redactado de forma concisa y sin siglas.

- **2. Autoría:**

a) Nombre completo de cada autor. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

b) Centro de trabajo y categoría profesional de cada uno de ellos: indicar el servicio, la empresa y la localidad.

- **3. Direcciones postal y electrónica** del autor a quien pueden dirigirse los lectores.

- **4. Número de tablas y figuras.**

- **5. Dirección electrónica y teléfono** del autor de contacto durante el proceso editorial (en caso de no indicarse, se utilizará la dirección que figura en el anterior punto 3).

La segunda página incluirá el resumen del trabajo en español e inglés (con una extensión máxima de 150 palabras) y una selección de 3 a 5 palabras clave que figuren en los descriptores (*key words*) de ciencias médicas (*Medical Subject Headings* [MSH]) del *Index Medicus*, con su correspondiente versión en inglés.

En la tercera página comenzará el artículo, que deberá estar escrito en un estilo preciso, directo, neutro y en conjugación verbal impersonal. La primera vez que aparezca una sigla debe estar precedida por el término completo al que se refiere. Se evitará el uso de vocablos o términos extranjeros, siempre que exista en castellano una palabra equivalente. Las denominaciones anatómicas se harán en castellano o en latín. Los microorganismos se designarán siempre en latín. Se usarán números para las unidades de medida (preferentemente del Sistema Internacional) y tiempo, excepto al inicio de la frase ([...]. Cuarenta pacientes...).

La **Bibliografía** se presentará separada del resto del texto. Las referencias irán numeradas de forma consecutiva

según el orden de aparición en el texto, donde se habrán identificado mediante números arábigos en superíndice. No deben emplearse observaciones no publicadas ni comunicaciones personales, ni las comunicaciones a Congresos que no hayan sido publicadas en sus correspondientes libros de resúmenes o de ponencias. Los manuscritos aceptados pero no publicados se incluyen con la indicación "en prensa". El formato de las citas bibliográficas será el siguiente:

• **Artículos de revista:**

a) Apellido/s e inicial/es del nombre de pila (sin punto abreviativo) de cada autor. Si son más de seis, se citan los seis primeros y se añade la locución latina abreviada "et al.". *punto*.

b) Título completo del artículo en la lengua original. *punto*.

c) Nombre abreviado de la revista y año de publicación. *punto y coma*.

d) Número de volumen. *dos puntos*.

e) Separados por guión corto, números de página inicial y final (truncando en éste los órdenes de magnitud comunes). *punto*.

Ejemplo:

Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Medicina Clínica (Barc)* 2001; 116: 86-8.

• **Libros:**

a) y b) Los campos *autor* y *título* se transcriben igual que en el caso anterior, y después de éstos:

c) Nombre en castellano, si existe, del lugar de publicación. *dos puntos*.

d) Nombre de la editorial, sin referencia al tipo de sociedad mercantil. *punto y coma*.

e) Año de publicación. *punto*.

f) Abreviatura "p." y, separados por guión corto, números de página inicial y final (truncando en éste los dígitos comunes). *punto*.

Ejemplo:

– *Capítulo de libro:*

Eftekhari NS, Pawluk RJ. Role of surgical preparation in acetabular cup fixation. En: Abudu A, Carter SR (eds.). *Manuale di otorinolaringología*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 1980. p. 308-15.

– *Libro completo:*

Rossi G. *Manuale di otorinolaringología*. IV edizione. Torino: Edizioni Minerva Medica; 1987.

Ejemplos de otros tipos de citas:

– *Tesis doctoral:*

Marín Cárdenas MA. Comparación de los métodos de diagnóstico por imagen en la identificación del dolor lumbar crónico de origen discal. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza; 1996.

– *Libro de Congresos:*

Nash TP, Li K, Loutzenhiser LE. Infected shoulder arthroplasties: treatment with staged reimplantations. En: *Actas del XXIV Congreso de la FAIA*. Montréal: Peachnut; 1980: 308-15.

– *Artículo de periódico:*

Gil C. El estrés laboral es accidente de trabajo, dice el Tribunal Vasco. *Diario Médico* 19 Nov 1997, 2 (col 3-4).

– *Cita extraída de internet:*

Cross P, Towe K. A guide to citing Internet sources [online]. Disponible en: http://www.bournemouth.ac.uk/service-depts/lis/LIS_Pub/harvards [seguido de fecha de acceso a la cita].

– *Material no publicado:*

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science*. En prensa.

4. Tablas

Las tablas se presentarán después de la bibliografía de forma independiente, cada una en una página, con los textos a doble espacio. Irán numeradas consecutivamente en números arábigos en el mismo orden en el que son citadas por primera vez en el texto. Todas las tablas deben ser citadas en el texto empleando la palabra **Tabla** seguida del número correspondiente. Si la remisión se encierra entre paréntesis, son innecesarios los términos *ver, véase*, etc. Las tablas se presentarán con un título de cabecera conciso. Las observaciones y explicaciones adicionales, notas estadísticas y desarrollo de siglas se anotarán al pie.

5. Figuras

Se considera figura todo tipo de material gráfico que no sea tabla (fotografías, gráficos, ilustraciones, esquemas, diagramas, reproducciones de pruebas diagnósticas, etc.). Las figuras se numerarán correlativamente en una sola serie. Se adjuntará una figura por página, después de las tablas, si las hubiera, e independientemente de éstas. Irán numeradas consecutivamente en números arábigos en el mismo orden en el que son citadas por primera vez en el texto. Para las

alusiones desde el texto se empleará la palabra **Figura** seguida del número correspondiente. Si la remisión se encierra entre paréntesis, son innecesarios los términos *ver, véase*, etc.

Las figuras se presentarán con un pie explicativo conciso. Las observaciones y explicaciones adicionales, notas estadísticas y desarrollo de siglas se anotarán al pie. Las leyendas aclaratorias de las gráficas o de las ilustraciones deben escribirse como texto, no como parte integrante de la imagen.

6. Proceso de publicación

A la recepción de los manuscritos, se enviará una notificación al autor de contacto y se procederá a una evaluación por el Comité de Redacción, el cual realizará una valoración anónima del trabajo mediante un protocolo específico. Los trabajos podrán ser aceptados, devueltos para correcciones o no aceptados. En los dos últimos casos, se les indicarán a los autores las causas de la devolución o el rechazo.

Los manuscritos que sean aceptados para publicación en la revista quedarán en poder permanente de la revista **MEDICINA DEL TRABAJO** y no podrán ser reproducidos ni total ni parcialmente sin su permiso.

Se enviará una prueba de composición del artículo al autor responsable de la correspondencia, quien deberá revisarla cuidadosamente, marcar los posibles errores y devolverla corregida a la redacción de la revista en un plazo de 72 horas junto con una declaración firmada por todos los coautores del trabajo que ratifique la lectura y aprobación del trabajo a publicar. El Comité de Redacción se reserva el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por el autor en la prueba de impresión.

7. Política editorial

Los juicios y opiniones expresados en los artículos y comunicaciones publicados en la revista son del/de los autor/es, y no necesariamente del Comité Editorial. Tanto el Comité Editorial como la editorial declinan cualquier responsabilidad sobre dicho material. Ni el Comité Editorial ni la editorial garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.



Boletín de asociación a la AEEMT

Nombre y apellidos:☒

DNI: Fecha de nacimiento:

D./Da.☒

Dirección:

c/☒

Población: CP: Provincia:

Teléfono móvil: Teléfono fijo:

Correos electrónicos:☒

Fecha de finalización de licenciatura:

Fecha de finalización de la especialidad Medicina del Trabajo:

Empresa en la que trabaja y teléfono:

.....☒

DATOS DE DOMICILIACIÓN BANCARIA:

Entidad: Oficina: DC: .. N.º cta.:

Dirección: c/ Población:

CP: Provincia:

Sugerencias:☒

.....☒

.....☒

Firma a de de 2009

Por favor, cumplimentar los datos, aunque no varíen desde la última vez, para actualizar los ficheros y enviar este boletín a la Secretaría de la AEEMT. A/A Mercedes Almagro Mejías. c/ Fernández de la Hoz, 61. 28003 Madrid

De conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, usted queda informado y presta su consentimiento expreso e inequívoco a la incorporación de sus datos a los ficheros de datos personales de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (AEEMT). Asimismo, usted presta consentimiento para que pueda ser facilitado su correo electrónico a otros socios o incorporarlo en la página web de la AEEMT con objeto de favorecer y fomentar la comunicación entre los médicos del trabajo, así como para recibir información sobre actividades científicas, formativas, comerciales, legales o cualesquiera otras de interés para los profesionales médicos del trabajo. El responsable de dichos ficheros es la AEEMT, sita en Sta. Isabel, 51. 28012 Madrid. Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en la dirección de la AEEMT.



Staff

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ESPECIALISTAS EN MEDICINA DEL TRABAJO

Director:

Dr. Javier Hermoso Iglesias

Comité de Redacción:

Dra. M^a Teresa del Campo Balsa

Dra. Carmen Muñoz Ruipérez

Dr. Pedro Ortiz García

Dr. Luis Reinoso Barbero

Edita:



Redacción, Publicidad y Suscripciones:

Acción Médica, S.A.

c/ Fernández de la Hoz, 61, entreplanta.

28003 MADRID

Tfno.: 91 536 08 14 • Fax: 91 536 06 07

Correos-e: publicaciones@accionmedica.com

comercialmadrid@accionmedica.com

Balcells, 21-25, bajos, local 1

08024 BARCELONA

Tfno.: 93 285 75 55 • Fax: 93 285 75 56

Correo-e: comercialbarcelona@accionmedica.com

Editor: Javier Baglietto

Redacción: Celerina Ramírez, Mamen Gómez,
Daniel Dorrego, Rosana Jiménez, Felipe Contreras,
Ester Carrasco

Maquetación: Domingo Roldán, Nuria Martínez,
Agustín Sánchez, Lola Vázquez

Secretaria de Redacción: Carmen González

Precio de suscripción anual (3 números): 110 € (IVA incluido)

S.V.: 91046 R

I.S.S.N.: 1132-6255

D.L.: 43.419-1991

Control

Calmatel®

Piketoprofeno



Calmatel® calma el dolor, con una galénica ideal
para cada efecto deseado

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: CALMATEL® Crema: Piketoprofeno (DCI), 1,8 g/100 g. CALMATEL® Aerosol: Piketoprofeno (DCI), 2,0 g/Spray. CALMATEL® Gel: Piketoprofeno (DCI), 1,8 g/100 g. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Crema: Piketoprofeno DCI (clorhidrato) 1,8 g. Excipientes: c.s. Aerosol: Piketoprofeno (DCI) 2,0 g. Excipientes c.s. Gel: Piketoprofeno (DCI) 1,8 g. Excipientes: c.s. **3.FORMA FARMACÉUTICA:** Crema: Tubo de 60 g. Aerosol: Spray de 50 g más propelente. Gel: Tubo de 60 g. **4.DATOS CLÍNICOS. 4.1.Indicaciones terapéuticas:** Afecciones inflamatorias y dolorosas del aparato locomotor. Traumatología: esguinces, contusiones, luxaciones y fracturas. Reumatología: lumbago, artrosis, miositis reumáticas, torticollis, epicondilitis, tenosinovitis y bursitis. **4.2.Posología y forma de administración:** Crema y gel: A criterio facultativo, se puede aplicar las veces que éste lo considere oportuno. Como norma general se aplicarán, en la zona afectada, 1,5 a 2 g de crema/gel, de tres a cuatro veces al día; pudiéndose efectuar un suave masaje para favorecer su penetración o utilizar un vendaje oclusivo. Aerosol: Como norma general se aplicarán, en la zona afectada, una ó dos propulsiones, durante unos segundos; tres veces al día. **4.3.Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los componentes de la especialidad. Existe la posibilidad de hipersensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos. No se aplicará a pacientes a quienes el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos les produce rinitis, asma, angioedema o urticaria. No debe aplicarse en ojos, mucosas, úlceras ó lesiones abiertas de la piel, ni en ninguna otra circunstancia en que concorra en el mismo punto de aplicación otro proceso cutáneo. **4.4.Advertencias y precauciones especiales de empleo:** No es preciso advertir o adoptar precauciones específicas, en el uso de estas especialidades. **4.5.Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Hasta la fecha no se han descrito interacciones de estas especialidades, durante el extenso uso al que han estado sometidas desde su autorización. **4.6.Embarazo y lactancia:** Aunque los estudios en animales no han evidenciado toxicidad fetal o efectos teratogénicos, y los niveles plasmáticos de piketoprofeno y su metabolito principal implican una mínima absorción sistémica, únicamente debe utilizarse bajo criterio facultativo en mujeres embarazadas y en mujeres en período de lactancia. **4.7.Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria:** No procede. **4.8.Efectos indeseables:** Dada su aplicación tópica, estas especialidades son bien toleradas aunque, en ocasiones, pueden producirse eritemas, prurito, escozor y calor local, de una forma leve y transitoria. **4.9.Sobredosificación:** Dada la vía de administración, no se ha presentado intoxicación alguna hasta la fecha. En casos de hipersensibilidad, se suspenderá el tratamiento. **5.PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1.Propiedades farmacodinámicas:** En diversos modelos de estudios con animales de experimentación (edema inducido por carragenina / aceite de croton, eritema provocado por radiación UVA, etc.), característicos en la investigación de la actividad antiinflamatoria, se ha demostrado que piketoprofeno, vía tópica, posee una marcada actividad. En cuanto a su actividad analgésica, los estudios efectuados (dolor inducido por traumatismo experimental / inyección periarticular de NO3Ag ó Prostaglandina E2), han evidenciado su efecto analgésico. En relación a su uso clínico, se han realizado una serie de ensayos, que han demostrado la eficacia de las formulaciones de piketoprofeno como antiinflamatorio / analgésico de administración tópica en diversas situaciones patológicas que indican su administración. Respecto a la seguridad del tratamiento con piketoprofeno, vía tópica, se ha puesto de manifiesto la óptima tolerabilidad local de las formulaciones de la especialidad. **5.2.Propiedades farmacocinéticas:** Se han realizado varios estudios de farmacocinética en animales de experimentación y voluntarios sanos, para evaluar la absorción y fijación del principio activo al tejido subcutáneo, tras la administración tópica de las formulaciones con piketoprofeno. Los resultados obtenidos revelan que: -La penetración cutánea de piketoprofeno, tras administración tópica, parece ser rápida como indican los niveles altos de fármaco inalterado, encontrados en tejido subcutáneo próximo a la zona de aplicación. -Los niveles plasmáticos de piketoprofeno son < 0,01 mg/ml, mientras que los niveles encontrados en el tejido subcutáneo son > 1 mg/g, lo que indica una mínima absorción sistémica del principio activo. **De acuerdo con los resultados obtenidos en un ensayo clínico comparativo de las formas farmacéuticas crema y gel, la tolerabilidad local y general es óptima, no habiéndose producido fenómenos de fotosensibilidad. 5.3.Datos preclínicos sobre seguridad:** Los estudios de toxicidad cutánea, efectuados en conejo tras la administración tópica de las formulaciones de piketoprofeno, no han revelado signos de intolerancia en la piel ni fenómenos de toxicidad local. Los estudios de toxicidad aguda (administración oral, dosis única) ofrecen los siguientes resultados: DL50 rata macho-321 mg/kg (261-394). DL50 rata hembra-275 mg/kg (224-337). Los estudios de toxicidad subcrónica (administración oral en ratas, durante 30 días), no han detectado toxicidad del principio activo. Los estudios de toxicidad fetal y teratogenia no han indicado actividad en este sentido (malformaciones o anomalías durante el desarrollo embrionario). **6.DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1.Lista de excipientes:** CREMA: Benzoato de bencilo, Alcohol láurico-mirístico, Alcohol cetílico, Polisorbato 20, Sorbitán monolaurato, Alcohol cetosteárilico polioxietileno, Dietanolamina, Polihexametilenguanido Clorhidrato, Agua purificada. AEROSOL: Miristato de isopropilo, Salicilato de metilo, Alcanfor, Esencia de lavanda, Alcohol bencilico, Isopropanol, Anhídrico carbónico. GEL: Hidroxipropil celulosa, Propilenglicol, Esencia de lavanda, Etanol. **6.2.Incompatibilidades:** No se han descrito. **6.3.Periodo de validez:** CALMATEL® Crema: 5 años, mantenido en condiciones normales de conservación. CALMATEL® Aerosol: 5 años, mantenido en condiciones normales de conservación. CALMATEL® Gel: 3 años, mantenido en condiciones normales de conservación. **6.4.Precauciones especiales de conservación:** Las especialidades no requieren condiciones especiales de conservación, debiendo exclusivamente mantenerse en el interior de su estuche, al abrigo del calor y humedad excesivos. **6.5.Naturaleza y contenido del recipiente:** CALMATEL® Crema: Tubo de aluminio barnizado; lacado y serigrafiado al exterior; con tapón roscado de P.E. CALMATEL® Aerosol: Spray de aluminio barnizado; lacado y serigrafiado al exterior; con válvula y pulsador de P.E. CALMATEL® Gel: Tubo de aluminio barnizado; lacado y serigrafiado al exterior; con tapón de P.E. **6.6.Instrucciones de uso/manipulación:** No se requieren instrucciones especiales de uso para estas especialidades. En todo caso y dada la naturaleza del gel (por su contenido en etanol) es conveniente manipular el tubo y su contenido lejos de llama/fuego directos, como prevención lógica ante hipotéticos accidentes. **6.7.Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización:** Almirall, S.A. General Mitre, 151. 08022-Barcelona (España). **PRESENTACIONES Y PVP (IVA M.R.):** CALMATEL® Crema, tubo de 60 g: 4,34€. CALMATEL® Aerosol, Spray de 50 g más propelente: 7,34€. CALMATEL® Gel, tubo de 60 g: 4,32€. Sin receta médica. **Especialidades reembolsables por el Sistema Nacional de Salud.** Aportación normal. **FECHA DE REVISIÓN DE LA FICHA TÉCNICA:** Julio 1997.

Fecha de elaboración del material promocional: noviembre de 2009

Almirall

Soluciones pensando en ti

Nueva web de la AEEMT

Estimados asociados y compañeros:

Os damos la bienvenida a la nueva andadura de nuestra página en la Red, en cuya fase actual queremos que conozcáis, de forma más directa y concreta, quiénes somos, cómo nos organizamos y de qué forma trabajamos en aras a acercaros la actualidad de nuestra especialidad, las actividades que desarrollamos, los cursos de formación, qué proyectos de investigación están en desarrollo...

Implementaremos nuevos servicios que, a lo largo de los tres próximos años queremos que culminen con un servicio completo de *e-learning*, una hemeroteca y biblioteca virtual, un catálogo de accesos a las más prestigiosas bases de datos médicas (laborales y/o científicas entre otras), grupos y comisiones de diferentes áreas del conocimiento que podrán trabajar *on-line*...

El futuro comienza a ser presente y, en nuestra especialidad más que en ninguna otra, y por la amplitud de las áreas de actividad que abarcamos, la base de ese futuro es conocimiento, acceso a la información y herramientas de ayuda a la toma de decisiones, entre otras muchas cosas.

“Vuestra” Asociación quiere estar entre todos nosotros, ayudándonos a conseguir una conquista plena de nuestro futuro.

Gracias por visitar esta página y deseamos que “os sintáis como en casa”.



La Junta Directiva de la AEEMT

