

INSTITUTO DE ESPAÑA

Desde 1879

A N A L E S

DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA



An RANM **AÑO 2019** [SEGUNDA ÉPOCA]

Nº 136 (01)

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Revista editada por:



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Calle de Arrieta, 12. 28013 - MADRID

Teléfonos: 91 547 03 18 - 91 547 03 19

Fax: 91 547 03 20

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Presidente Comité Editorial

Joaquín Poch Broto

*Presidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Director Científico

Eduardo Díaz-Rubio García

*Vicepresidente de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Editora Jefe

Ana M^a Villegas Martínez

*Académica de Número de la Real Academia
Nacional de Medicina de España*

Consejo Editorial

Joaquín Poch Broto

Manuel Díaz-Rubio García

Eduardo Díaz-Rubio García

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Vicente Calatayud Maldonado

Carlos Seoane Prado

Gonzalo Piédrola Angulo

Francisco López Timoneda

Coordinación

Nuria Iglesias Rodríguez

Luis Javier Aróstegui Plaza

Diseño y maquetación

M. Nieves Gallardo Collado

Antonio Raya López

Montse López Ferres

Imprenta

Gráficas Alhambra

Producción



Comité Científico

Francisco Alonso Fernández · *Psiquiatría*

Pedro Sánchez García · *Farmacología*

José Antonio Clavero Núñez · *Obstetricia*

Joaquín Poch Broto · *Otorrinolaringología*

Diego M. Gracia Guillén · *Bioética*

Gonzalo Piédrola Angulo · *Epidemiología Hospitalaria*

Juan del Rey Calero · *Microbiología y Parasitología Médica*

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández · *Endocrinología Experimental*

Emilio Gómez de la Concha · *Inmunología Clínica*

Enrique Casado de Frías · *Pediatría*

Francisco José Rubia Vila · *Fisiología*

Juan Jiménez Collado · *Biología del desarrollo y Genética*

Manuel Díaz-Rubio García · *Medicina Interna*

Guillermo Suárez Fernández · *Ciencias Veterinarias*

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez · *Rehabilitación*

Miguel Lucas Tomás · *Estomatología*

José Luis Carreras Delgado · *Medicina Física*

Fernando Reinoso Suárez · *Anatomía*

Julián García Sánchez · *Oftalmología*

Enrique Moreno González · *Cirugía General*

Francisco González de Posada · *Arquitectura e Ingeniería Sanitarias*

María del Carmen Maroto Vela · *Microbiología y Parasitología Médica*

Enrique Blázquez Fernández · *Biología Molecular*

Federico Mayor Zaragoza · *Farmacología*

Antonio Campos Muñoz · *Histología*

Carlos Seoane Prado · *Ciencias Químicas*

Manuel Escudero Fernández · *Ginecología*

Alfredo Robledo Aguilar · *Dermatología*

José Ramón de Berrazueta Fernández · *Cardiología*

Eduardo Díaz-Rubio García · *Oncología*

José María Gil-Vernet Vila · *Urología*

Vicente Calatayud Maldonado · *Neurocirugía*

Manuel Serrano Ríos · *Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*

José Miguel García Sagredo · *Genética Humana*

Alberto Galindo Tixaire · *Ciencias Físicas*

José Manuel Ribera Casado · *Gerontología y Geriátrica*

María Castellano Arroyo · *Medicina Legal*

Gabriel Téllez de Peralta · *Cirugía Torácica*

Santiago Ramón y Cajal Agüeras · *Anatomía Patológica*

Ana María Villegas Martínez · *Hematología y Hemoterapia*

Francisco López Timoneda · *Anestesiología y Reanimación*

Luis Martí Bonmatí · *Radiología y Radiodiagnóstico*

Javier Sanz Serrulla · *Historia de la Medicina*

José A. Obeso Inchausti · *Neurología*



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

Protección de datos: Anales RANM declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Papel ecológico libre de cloro.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.

This publication is printed in acid-free paper.

Impreso en España.

Depósito Legal: M. 5.020.—1958

I.S.S.N. 0034-0634

Publicación cuatrimestral

(3 números al año)

© 2019. Anales RANM

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Anales RANM, a los efectos previstos en el artículo 32.1 párrafo segundo del vigente TRLPI, se opone de forma expresa al uso parcial o total de las páginas de Anales RANM con el propósito de elaborar resúmenes de prensa con fines comerciales.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Disponible en internet:

www.analesranm.es

Atención al lector:

infoanales@analesranm.es

Anales RANM.

Calle de Arrieta, 12. 28013

MADRID

Teléfono: +34 91 159 47 34

Fax: 91 547 03 20

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

índice

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

| | |
|--|----|
| MEDICINA ESTÉTICA Y ANTIENVEJECIMIENTO AESTHETIC AND ANTIAGING MEDICINE Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández et al | 7 |
| ANTOLOGÍA BIOGRÁFICA DE MÉDICOS ESPAÑOLES DEL SIGLO XX BIOGRAPHICAL ANTHOLOGY OF SPANISH DOCTORS OF THE 20TH CENTURY Manuel Díaz-Rubio | 9 |
| DICCIONARIO BIOGRÁFICO HISTÓRICO DE DENTISTAS HISTORICAL BIOGRAPHICAL DICTIONARY OF DENTISTS F. Javier Sanz Serrulla | 10 |
| SOBRETUDO, NO HAGAS DAÑO FIRST, DO NOT HARM Vicente Calatayud Maldonado | 11 |
| TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE PULMÓN ESTADIO IIIA: EL NUEVO PAPEL DE LA QUIMIO-INMUNOTERAPIA NEOADJUVANT THERAPY IN LUNG CANCER STAGE IIIA: THE NEW ROLE OF CHEMO-IMMUNOTHERAPY Mariano Provencio Pulla | 17 |
| LA CARGA DEL CÁNCER EN ESPAÑA: SITUACIÓN EN 2019 CANCER IN SPAIN: SITUATION IN 2019 Eduardo Díaz-Rubio | 25 |
| LA RADIÓNICA Y LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS OBSERVACIONALES CON DATOS RETROSPECTIVOS RADIOMICS AND IMAGING BIOMARKERS IN OBSERVATIONAL CLINICAL STUDIES WITH RETROSPECTIVE DATA Luis Martí-Bonmatí | 34 |
| PERSPECTIVAS RECIENTES EN LA PRÁCTICA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) RECENT PERSPECTIVES IN THE PRACTICE OF HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION (PHT). José María Fernández-Rañada de la Gándara | 43 |
| LA TRANSFORMACIÓN DE LA PUBLICACIÓN CIENTÍFICA THE TRANSFORMATION OF THE SCIENTIFIC PUBLICATION Julio Mayol Martínez | 49 |
| HISTORIA DE LAS PRIMERAS LARINGECTOMÍAS HISTORY OF FIRST LARYNGECTOMIES Joaquín Poch Broto et al | 54 |

DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

| | |
|---|----|
| MEMORIA DE SECRETARÍA DEL AÑO 2018 2018 ANNUAL REPORT FROM THE SECRETARY GENERAL Luis Pablo Rodríguez Rodríguez | 65 |
| ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2018 PRIZE AWARDING CEREMONY FOR THE ACADEMIC YEAR 2018 Luis Pablo Rodríguez Rodríguez | 70 |
| ¿QUÉ ES LA OFTALMOLOGÍA?. GÉNESIS DE UNA ESPECIALIDAD WHAT IS OPHTHALMOLOGY? GENESIS OF A SPECIALTY Julián García Sánchez | 72 |
| LAUDATIO FRANCISCO IVORRA MIRALLES, IMPARTIDA EN LA SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR LAUDATIO FRANCISCO IVORRA MIRALLES, DELIVERED IN THE SOLEMN HONOR MEDAL AWARDING SESSION Luis Pablo Rodríguez Rodríguez | 77 |
| LA CONTRIBUCIÓN DEL SEGURO SANITARIO PRIVADO A LA CREACIÓN, MANTENIMIENTO Y FUTURO DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD DE ESPAÑA: EL LIDERAZGO MÉDICO THE CONTRIBUTION OF THE PRIVATE HEALTH INSURANCE TO THE CREATION, MAINTENANCE AND FUTURE OF THE NATIONAL HEALTH SYSTEM OF SPAIN: THE MEDICAL LEADERSHIP Francisco Ivorra Miralles | 81 |
| NORMAS DE PUBLICACIÓN | 88 |

REVISIÓN

MEDICINA ESTÉTICA Y ANTIENVEJECIMIENTO

AESTHETIC AND ANTIAGING MEDICINE

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández^{1,2}, Emilce Insua Nipoti, Paloma Castaño Cambara, Paloma Tejero García

¹Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Endocrinología Experimental

²Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense

Hace 12 años comenzamos el primer curso de Especialista Universitario en Medicina Estética, en la Universidad Complutense y desde el principio el grupo de profesores que impartimos ya desde entonces las primeras clases, fuimos conscientes de la necesidad de disponer de un texto que recopilase todos los conocimientos que en aquel momento estábamos impartiendo.

Al cabo de 6 años se completó la misión que entonces nos propusimos y salió la primera edición de este libro. A lo largo de estos 6 años más se han producido avances muy importantes en la medicina estética y además cambios en la legislación que han hecho necesaria la nueva edición en la que se han introducido todos los avances ocurridos y se han tenido también en cuenta muchas sugerencias de los lectores tal y como proponíamos en la primera edición.

EL LIBRO

Esta segunda edición del tratado de medicina estética y antienvjecimiento pretende seguir rellenando el hueco existente en la literatura científica en este ámbito en español a la vez que pone al día una materia que cambia a la velocidad de vértigo. Son especialmente importantes los temas sobre diagnóstico por imagen en medicina estética y los de medicina regenerativa que se han incluido. Se han puesto al día asimismo los tratamientos con toxina botulínica y los rellenos.

La abundancia de esquemas y fotografías facilita la comprensión de las diferentes técnicas que se explican.

Las tres coordinadoras que junto con el Prof Tresguerres han llevado a buen puerto este libro, las doctoras Emilce Insua, Paloma Castaño y Paloma Tejero son especialistas del mas alto nivel dentro de la medicina estética. Además, la Dra. Insua y la Dra. Castaño han formado parte de la dirección y actuado de coordinadoras a lo largo de 12 cursos la primera y 8 la segunda, primero en el de Especialista y mas adelante en el Master del mismo nombre de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. La Dra Tejero es a su vez codirectora de otro Master del mismo tema en la Universidad de Alcalá de Henares. Los autores son todos prestigiosos profesionales con gran experiencia en cada uno de sus campos, y en algunos casos como en la mayoría de los correspondientes a la medicina antienvjecimiento, son investigadores punteros que

han contribuido con sus trabajos al avance de esta parte de la medicina.

El tratado se divide en 13 apartados. Comienza con una introducción a la medicina estética y continúa con el abordaje del paciente en esta especialidad médica. A continuación las técnicas de diagnóstico por imagen en medicina estética y la Medicina estética de la piel que abarca desde la dermocosmética a las generalidades de láseres y fuentes de luz. Luego se habla de las lesiones cutáneas básicas y las alteraciones cutáneas infecciosas y vasculares de cara, cuello y escote. Continúa con la dermopigmentación médica y el tratamiento de tatuajes y lesiones pigmentadas benignas. Luego los "peelings" físicos: dermoabrasión y "resurfacing". Láser ablativo y fraccionado, exéresis de lesiones cutáneas benignas, fototerapia en medicina estética y tratamiento quirúrgico de la alopecia para terminar con los cuidados medico estéticos de los pacientes oncológicos. La sección V es fleboestética y patología linfática, técnicas de tratamiento de varices y microvarices y tratamiento médico de los edemas de miembros inferiores y terapia compresiva. La sección VI trata de los tratamientos médicos del envejecimiento cutáneo: implantes de relleno, lipotransferencia, bioplastia facial y corporal, peelings químicos, toxina botulínica tipo "A", técnicas de aplicación en medicina estética, junto con mesoterapia facial y uso de microneedling además de mesoterapia en el rejuvenecimiento de cara, cuello, escote y manos técnicas de sustentación facial con hilos, para terminar con rinomodelación por radiofrecuencia facial.

La sección VII sobre medicina regenerativa es completamente nueva e incluye desde factores de crecimiento a células madre y, por supuesto, plasma rico en plaquetas y sus aplicaciones en medicina estética. La sección VIII incluye técnicas de tratamiento complementarias en el envejecimiento cutáneo: homeopatía: hidrología, acupuntura y moxibustión en medicina estética. La sección IX se centra en las técnicas de odontología estética y la sección X en técnicas de tratamiento médico y complementarias del contorno corporal, la mesoterapia y técnicas de lipoclasia en el tratamiento de las adiposidades localizadas.

Una parte especialmente novedosa lo constituye la sección XI, la medicina antienvjecimiento. El proceso de respirar y de vivir, en resumen: el metabolismo, lleva aparejados fenómenos de oxidación en los que se liberan radicales libres, que deterioran los distintos componentes del organismo. En los individuos jóvenes existe abundancia de toda una serie de sustancias antioxidantes que impiden o al menos limitan el daño celular pero, según vamos enve-

Autor para la correspondencia

Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: guerres@med.ucm.es

jeciendo, esas sustancias disminuyen y a la vez el proceso metabólico se hace más ineficiente con lo que aumenta la producción de radicales libres y por lo tanto de oxidación. A la vez ocurren procesos de inflamación crónica que actúan a través de esos mismos radicales libres. Las hormonas y la alimentación a través del aporte de sustancias antioxidantes son capaces de modular el proceso de envejecimiento y de hecho se utilizan cada vez más en un intento de retrasar los fenómenos que conducen al deterioro progresivo del organismo.

En el libro se abordan desde las teorías actuales sobre la génesis del envejecimiento hasta el papel que juegan las hormonas y los antioxidantes en ese proceso. Se estudia también con detalle el papel de la nutrición y el ejercicio físico sobre distintos aspectos, contando para ello con profesores de distintas universidades españolas. Hay dos secciones más que hablan de la parte psicológica la XII y la parte médico legal, la XIII.

Se ha elaborado un texto pensado no sólo para los médicos estéticos y para los que tienen especialidades paralelas como los dermatólogos, sino también para los internistas y en general los interesados en la medicina preventiva como es el antienvjecimiento. En todos los casos, los profesores, que también son investigadores, aportan su experiencia personal en temas que han contribuido a desarrollar con su propio trabajo experimental.

Queremos subrayar el carácter ampliamente colectivo del libro y comentar que con él vamos avanzando en España hacia la meta que varias veces había propuesto Laín Entralgo: producir la ciencia correspondiente a un país europeo y occidental de cuarenta y siete millones de habitantes.

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento al Prof Klentze por su amable prólogo y, naturalmente, a las tres directoras asociadas, Émilce Insua, Paloma Castaño y Paloma Tejero. También a todos y cada uno de los 68 colaboradores.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Tresguerres J.A.

Medicina estética y antienvjecimiento.

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 7–8

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev01

REVISIÓN

ANTOLOGÍA BIOGRÁFICA DE MÉDICOS ESPAÑOLES DEL SIGLO XX

BIOGRAPHICAL ANTHOLOGY OF SPANISH DOCTORS OF THE 20TH CENTURY

*Manuel Díaz-Rubio**Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Medicina Interna***Autor:** Manuel Díaz-Rubio**ISBN:** 978-84-16383-99-3**Edición:** Primera**Año de edición:** 2018**Páginas:** 528**Colección:** Humanidades Médicas, Cultura, Arte, Ciencia y Salud**Editorial:** Delta Publicaciones (España-México-Argentina)

Se recogen en este volumen la vida de 507 médicos españoles que destacaron en la medicina española del siglo XX por la responsabilidad de los cargos que ocuparon, la obra escrita, sus aportaciones, la formación de escuela y el reconocimiento de la sociedad científica y civil. El estudio biográfico de ellos, tras un extenso trabajo de campo, pone de manifiesto la pujanza de la medicina española. En este libro no están todos los médicos que quisiera el autor, unos porque en el momento de la edición de este libro están vivos, otros por la dificultad de contar con datos fiables, y otros muchos porque lo estarán en las revisiones que se puedan ir realizando.

La medicina española ha sido rica en médicos brillantes y su estudio nos demuestra la influencia que tuvieron en su formación y desarrollo los acontecimientos en tres tercios de siglo muy bien diferenciados. En el primer tercio surgieron multitud de figuras impregnadas de una gran ilusión científica, muchos formados fuera de España, en Alemania y Francia principalmente, gracias a la Junta de Ampliación de Estudios. Fue en cierta forma una generación mutilada. El segundo tercio quedó marcado por la postguerra. Fue una generación formada con los maestros del primer tercio, con nuevas experiencias en otros países, y con una medicina que cambiaba su rumbo. Se pasó de una medicina enciclopédica a una medicina sintética, imperando la practicidad absoluta desde el conocimiento. Se inició la especialización que cambiaría totalmente nuestra medicina, a la vez que aparecieron los grandes hospitales facilitando una mejor medicina tanto docente, asistencial como investigadora. El papel de la Seguridad Social, el sistema formativo MIR, el FIS y otras instituciones públicas y privadas facilitaron una formación añadida fuera de España, y son muchos los médicos que comienzan a publicar fuera de España. El tercer tercio es sin duda el de la ruptura. Una ruptura que originó una nueva medicina basada en los grandes hospitales, la especialización y la superespecialización. Tras el desencuentro entre la generación del segundo tercio con los del tercer ter-

cio, así como del mundo universitario y el puramente asistencial, el resultado final fue más que positivo. La aparición de las nuevas tecnologías, imposibles de manejar salvo por aquellos formados específicamente para ello, o los nuevos tratamientos, en algunos casos revolucionarios, hizo que la entrega generacional del testigo de la ciencia fuera finalmente tranquila.

En este complejo siglo brillaron con luz propia los médicos que se incluyen en este libro. En cada entrada se incluyen los datos biográficos esenciales de cada personaje, sus aportaciones más importantes, sus publicaciones de mayor relieve, los cargos relevantes que ocupó, las distinciones recibidas y los discípulos más destacados. Todo ello se complementa con citas bibliográficas y una fotografía de cada personaje.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Rubio M.

Antología biográfica de médicos españoles del siglo XX.

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · página 9

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev02

Autor para la correspondencia

Manuel Díaz-Rubio

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

DICCIONARIO BIOGRÁFICO HISTÓRICO DE DENTISTAS

HISTORICAL BIOGRAPHICAL DICTIONARY OF DENTISTS

F. Javier Sanz Serrulla

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Historia de la Medicina

Autor: F. Javier Sanz

Páginas: 172

Colección: Humanidades Médicas

Editorial: Delta Publicaciones

La instauración de la Odontología como carrera universitaria trajo anexa la implantación de la asignatura “Historia de la Odontología” con el propósito de que los futuros dentistas conociesen el progreso de esta especialidad sanitaria y tomaran conciencia de la laíniana “instalación en el presente” para mejor abordaje de un futuro inminente. No obstante, los historiadores de la Medicina no habían profundizado lo suficiente en el estudio histórico de la Odontología, de tal manera que la falta de fuentes básicas era evidente, de ahí que fuera un reto la reconstrucción de la evolución odontológica tanto a nivel mundial como español. Tras más de un cuarto de siglo de investigaciones por parte de un reducido grupo de estudiosos, se han venido cubriendo aquellas carencias y hoy forman parte de las bibliotecas universitarias algunas historias odontológicas por países, entre ellos España que cuenta, del mismo autor de este diccionario, con una “Historia General de la Odontología Española” editada en 1998. Sin embargo, muchos de los dentistas que en esta historia aparecían eran apenas conocidos por el colectivo odontológico, de ahí que el mismo autor editara un “Diccionario histórico de Dentistas españoles” en el año 2001 que ha tenido posteriores incorporaciones a través de la página de la Sociedad Española de Historia de la Odontología (SEHO).

Cubierto, aunque nunca cerrado, este ámbito local, el autor se propuso hace algún tiempo extender la investigación a un nivel más general, pues ningún repertorio similar a este último existía y así, tras varios años de trabajo ha dado a la luz un “Diccionario Biográfico Histórico de Dentistas” que viene a cubrir una de las carencias mencionadas, si bien a nivel mundial. Se trata de una nómina de 84 personajes de muy diversos países que son referencia en la Odontología universal, quienes con su trabajo hicieron posible el avance de una especialidad que se consolidaría en fechas tan tardías como fueron las de mediados del siglo XIX. Los más de ellos son estadounidenses, pues fue en los EE.UU. donde despegó definitivamente la dentistería, a partir de esas fechas si bien hubo aportaciones muy tempranas en otros lugares, tal es el caso del cirujano hispanoárabe Abulcasis, de quien existe constancia de sus minuciosas técnicas de cirugía bucal, o de otros

hombres del Renacimiento, caso del español F. Martínez de Castrillo o del italiano B. Eustacchio, autor del primer libro de anatomía dental, y, cómo no, del francés P. Fauchard, a quien se le viene considerando el padre de la Odontología moderna gracias a su obra *Le Chirurgien Dentiste*. Estos 84 “dentistas” de muy variados países son referencia inexcusable para quien acceda al estudio histórico de la Odontología, pues con sus trabajos, inventos, técnicas o con sus obras escritas contribuyeron al avance definitivo de la especialidad. Pero nunca un libro histórico queda definitivamente cerrado, sino que, en este caso, se unirán en un futuro otras voces, tanto actuales como remotas.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Sanz-Serrulla F. J.

Diccionario Biográfico Histórico de Dentistas

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · página 10

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev03

Autor para la correspondencia

F. Javier Sanz Serrulla

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

REVISIÓN

SOBRETODO, NO HAGAS DAÑO

FIRST, DO NOT HARM

Vicente Calatayud Maldonado

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Neurocirugía

Palabras clave:Neurocirugía;
Ética;
Formación;
Capacidad.**Keywords:**Neurosurgery;
Ethics;
Training;
Capacity.**Resumen**

Los médicos estamos autorizados a hacer preguntas absolutamente personales, como resultado de la intensa e íntima relación médico-paciente, que debe producirse desde la primera consulta, vínculo impar, de una confianza forjada en cuestión de minutos. La majestuosidad del cuerpo humano, la importancia de la salud y la satisfacción personal que emana de la curación, definen el mundo del médico y la práctica clínica de la medicina. La capacidad de poder hacer diagnósticos interpretando signos y síntomas, constituyen poderosas experiencias emocionales que proporcionan una profunda sensación de satisfacción. Junto a esa satisfacción, siempre subsiste un temor. A medida que indicamos o realizamos el tratamiento, tenemos miedo de cometer un error o perjudicar a quien depositó su confianza en nosotros. Miedo que surge por un sentimiento legítimo de no violar ese principio profundamente arraigado en nuestra profesión: *Primum non nocere*. "Primero, no hacer daño". O si se me permite una modificación, "Primero, no hacer más daño".

Abstract

Doctors are authorized to ask absolutely personal questions, as a result of the intense and intimate doctor-patient relationship, which must occur from the first consultation, odd bond, of a confidence forged in a matter of minutes. The majesty of the human body, the importance of health and the personal satisfaction that emanates from healing, define the world of the physician and the clinical practice of medicine. The life of a doctor, of a neurosurgeon, can be incredibly rewarding. The ability to make diagnoses by interpreting signs and symptoms, to help patients combat and overcome a sometimes irreversible illness, and to comfort families are powerful emotional experiences that provide a deep sense of satisfaction. But along with that satisfaction, there is always a fear. As we indicate or carry out the treatment, we are afraid of making a mistake or harming those who placed their trust in us. Fear that arises from a legitimate feeling not to violate that principle deeply rooted in our profession: *Primum non nocere*. "First, do no harm. Or if I am allowed a modification, "First, do no more harm."

INTRODUCCIÓN

La ilusión con la que la mayoría de los médicos comienzan sus estudios de medicina fundamenta su vocación en un espíritu de beneficencia y servicio, para ayudar a los enfermos, sin olvidarla igualitaria necesidad de cuidar a los que no lo están. Orgullosos de su capacidad para hacer un diagnóstico y pautar un tratamiento, estimulados por la confianza que los pacientes depositan en los médicos. Es una responsabilidad excepcional.

La vida de un médico, de un neurocirujano, puede ser increíblemente gratificante. La capacidad de poder hacer diagnósticos interpretando signos y síntomas, ayudar a los pacientes a combatir y superar una enfermedad, a veces irreversible, y consolar a las familias; constituyen poderosas experiencias emocionales que proporcionan una profunda sensación de satisfacción.

Los médicos estamos autorizados a hacer preguntas absolutamente personales, como resultado de la intensa e íntima relación médico-paciente, que debe producirse

desde la primera consulta, vínculo impar, de una confianza forjada en cuestión de minutos. La majestuosidad del cuerpo humano, la importancia de la salud y la satisfacción personal que emana de la curación, definen el mundo del médico y la práctica clínica de la medicina.

Pero junto a esa satisfacción, siempre subsiste un temor. A medida que indicamos o realizamos el tratamiento, tenemos miedo de cometer un error o perjudicar a quien depositó su confianza en nosotros. Miedo que surge por un sentimiento legítimo de no violar ese principio profundamente arraigado en nuestra profesión: *Primum non nocere*. "Primero, no hacer daño". O si se me permite una modificación, "Primero, no hacer más daño".

Durante las vacaciones estivales en las inigualables Lagunas de Ruidera, llegó a mis manos un interesante libro escrito por un colega titulado *Ante todo no hagas daño*. El trabajo fue publicado por primera vez en inglés en 2014 y la primera edición en español en enero de 2016. Ha sido un enorme éxito editorial. Estuvo en la lista de los más vendidos del *Sunday Times* y el *New York Times*, y escogido como el Mejor Libro del Año por el *Financial Times* (1).

Autor para la correspondenciaVicente Calatayud Maldonado
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: vinaneuro@gmail.com

COMENTARIO

El autor razona -con visión generalista y docente, pero, sobre todo, durante su ejercicio profesional como neurocirujano, la necesidad de tener en cuenta, de no olvidar el famoso aforismo en las diferentes situaciones, tanto si son gratas como si resultan criticadas, que pueden producirse en el ejercicio de nuestra difícil pero excepcional especialidad. Aforismo atribuido a Hipócrates, pero en realidad de autor desconocido y utilizado con frecuencia, como advertencia de las posibles consecuencias no deseadas, tras realizar tratamientos médicos o quirúrgicos.

Un libro que comienza "(...) A menudo me veo obligado a hurgar en el cerebro y eso es algo que detesto hacer" produce curiosidad y extrañeza, dadas la categoría profesional del autor y la proliferación de medios tecnológicos de que hoy disponemos.

Advertencia que me recordó a Francisco de Quevedo, poco amigo de los médicos, muerto en Villanueva de los Infantes, cerca de Ruidera. Estando ya muy enfermo, preguntó al galeno que lo atendía que le dijera cuánto tiempo le quedaba por vivir; el médico le respondió que tres días, a lo que el escritor replicó: "Ni tres horas". E igualmente me recordó algunos de los caprichos de Goya sobre la razón y los médicos, con diferentes interpretaciones, que pudiéramos meditar sobre su actualidad.

El Dr. Marsh, ejerció en un hospital de las afueras de Londres, con mucha dedicación y, parece ser que con mucho éxito. Su preparación tuvo peripecias y altibajos. Estudió medicina, sin gran entusiasmo, hasta que descubrió la neurocirugía, especialidad por la que, según él mismo explica en su obra, fue "atrapado" y a la que dedico los mejores años de su vida.

También me interesó su lectura, porque creo que es un recuento extraordinario y sincero de la vida y el trabajo de un neurocirujano que ha sido, al mismo tiempo, clásico pero innovador, con sus triunfos y sus desastres. Que los describe de forma sencilla que recuerde constantemente el trabajo clínico hospitalario, que personalmente vivimos en nuestra etapa de formación. Cada uno de los 25 capítulos es un caso clínico vivido directamente donde describe lo sucedido cada día en cada paciente. Además, en la mayoría de ellos no se limita al caso en sí, sino que amplía la panorámica del diagnóstico diferencial en parangón con otros. Siempre relacionado con enfermos cuyo proceso, evolución y resto de lo acontecido con ellos lo vivió personalmente

Procura demostrar que en neurocirugía, el aforismo hipocrático tiene especial significado por los enormes riesgos que se aceptan en esta especialidad, riesgos que la distinguen de otras especialidades quirúrgicas, al actuar sobre las estructuras neurológicas y frecuentemente sobre el cerebro, estructura única e irreparable, sin posibilidad de ser sustituida por trasplante. Delicado y vulnerable, es órgano, de tal modo, que cualquier error mínimo, cualquier azar negativo puede suponer un profundo efecto en la forma de vida de un paciente.

Igualmente cierto es que también procura grandes satisfacciones, si la decisión previa se fundamenta en tres pilares: el conocimiento riguroso, la experiencia clínica y la adquisición del arte de una práctica en la que cada día es preciso tomar decisiones en circunstancias que suelen revestir una enorme urgencia y gran incertidumbre.

El Dr. narra sus vivencias, impresiones y sentimientos, tras decidir, después de un detallado estudio en equipo, cómo programar la acción terapéutica para corregir el daño existente. Valorando como resumen los resultados tanto precoces como tardíos de su experiencia con el tratamiento propuesto. Cómo y cuándo se han de comunicar al paciente, o a sus allegados, las decisiones tomadas. Considerando en todo momento que la patología intracraneal, por la ubicación de áreas funcionales importantes, según su localización del proceso, puede ser de difícil abordaje, y su manipulación ocasionar consecuencias permanentes e irreparables.

El interesante texto está lleno de anécdotas, escenarios y situaciones, que quienes, como yo mismo, hemos seguido una formación ceñida a la ley y las normas de los grandes maestros-en este caso, de la Neurocirugía-, nos ha hecho no solo recordar, sino resucitar las experiencias diversas surgidas repetidamente con la aparición y el desarrollo de determinadas técnicas diagnósticas, que, en aquel entonces -los años 70 del pasado siglo-, permitieron obtener imágenes de estructuras vasculares y cavidades cerebrales con técnicas que requerían tanta o más explicación al paciente que la propia técnica quirúrgica; tales como arteriografías, pneumoencefalografías, mielografías etc.. Aquellas manipulaciones directas sobre las carótidas o los ventrículos cerebrales, cuyos resultados, morfológicamente, eran siempre impecables, se acompañaban en ocasiones de ciertas alteraciones funcionales, causa para meditar sobre el abandono de esta inigualable especialidad quirúrgica.

El texto ilustra enseñanzas con episodios y anécdotas nacidos en la experiencia, no siempre satisfactoria, pero siempre apoyada en la mejor base científica de la época. Se suceden las épocas en que se iban conociendo cada vez con más exactitud las bases morfofisiológicas de las estructuras cerebrales vasculares y celulares, así como la topografía de las diferentes funciones, entonces localizadas en amplias zonas de la corteza cerebral, que, sino eran respetadas en el acto quirúrgico, aparentemente no implicaban posteriores alteraciones delatorias, por la deficiente interpretación de sus funciones. Recuerdo siempre una frase de mi maestro Hans-Werner Pia: "Los tejidos hay que mimarlos. Si se trata del cerebro, acariciarlo".

La Medicina no siempre encuentra lo que busca, ni consigue lo que intenta, pero no se puede negar que el ejercicio del médico, del neurocirujano, requiere también humanidad, no solo técnica, con todo lo que eso representa. Vocación de servicio, beneficencia y entrega se codean con la arrogancia y el egoísmo, que conviven con los errores. "De todo y de todos se aprende".

Volvamos a las enseñanzas del texto. De los muchos aspectos destacables, acaso el principal sea la intensa relación personal que establece Marsh con cada paciente. En la mayoría de los capítulos resalta la importancia que ha dado al trato personal, lo más espiritual po-

sible, apoyándose siempre sobre los datos obtenidos en la historia clínica, junto a los resultados de las pruebas complementarias de imagen, que en nuestra especialidad son fundamentales.

Insiste ante sus alumnos en que el comienzo de cualquier estudio clínico debe iniciarse siempre por una buena historia clínica; y en que la petición de pruebas complementarias debe formularse según los datos obtenidos en la exploración clínica. Estas deben ser un complemento de seguridad del diagnóstico clínico. Después, se debe intentar explicar con el máximo detalle qué tipo de cirugía se va a realizar y quién será el responsable, sus perspectivas y sus riesgos. No sólo con el fin de rellenar un requisito burocrático, un formulario que será firmado por el paciente o sus familiares, sino para explicar realmente la complejidad del acto quirúrgico y las dificultades y peligros que implicare.

Dedica largos momentos a comunicarse con sus enfermos para explicarles los tratamientos y poder vigilar con la máxima seguridad los resultados. Ocupa mucho tiempo en hablar y conocer a sus pacientes antes de operarlos. En algunas ocasiones, pareciera que el motivo central del libro más que narrar la belleza del ejercicio de su profesión, sea relatar lo que considera sus fracasos y cuanto implican: esa sensación de soledad, de tristeza, y desamparo derivada de no haber obtenido con la actuación médica lo que él y sus enfermos esperaban.

Muchos de los casos son más fracaso de la técnica quirúrgica, ante dificultades sin posibilidad de ser resueltas, que errores propiamente dichos.

Subraya su gran compromiso con la enseñanza, por la preparación de futuras generaciones. Compromiso que comienza en las reuniones matutinas con sus alumnos, que debieron de ser magistrales, en donde todos resultaban beneficiados, incluidos maestro y pacientes.

Capítulo tras capítulo se muestra como un profesional comprometido con su trabajo, que defiende su especialidad, que se dirige a sus colaboradores para poner en diálogo común los problemas que detecta, los retos a los que la neurocirugía se enfrenta.

Marsh hace constante defensa del trabajo en equipo y de la colaboración entre especialistas, que debe redundar en la eficacia del diagnóstico y el tratamiento, cooperación que, a veces, por egolatrías u otras razones (no olvidemos que los médicos compartimos virtudes y defectos con el resto de los humanos), se elude, se evita o, aún peor, se rechaza de plano.

Me gustaría señalar el sentimiento íntimo, unido a la pasión, casi obsesión, por esta profesión ejercida durante más de 30 años que captamos tras su lectura. La obra, parece ser el capricho que se ha querido dar una persona, ya mayor, que está recogiendo sus enseres y cerrando ventanas y puertas, y que también establece a lo largo de su recorrido profesional una actitud crítica ante, el SNS, en este caso, el servicio de salud inglés, sus carencias y los esfuerzos para mejorarlo con estrategias gerenciales que él considera vejatorias para los enfermos, para la eficiencia de su atención médica y para el liderazgo del médico que es finalmente el responsable de esa atención.

Es evidente que en los 25 o 30 últimos años la medicina ha vivido un gran avance, sobre todo en lo que va de siglo, gracias a la implementación y modernización de la tecnología. Pero también lo es que se mantienen intangibles algunos principios clásicos, básicos y éticos en su ejercicio, que tras la lectura de este admirable trabajo, se hace más necesario interpretar en la práctica diaria de hoy, aunque no sea fácil.

Esta modernización ha posibilitado que se puedan realizar casi todo tipo de intervenciones quirúrgicas con el menor grado de repercusión y molestia en el paciente; y posiblemente, reduciendo riesgos. Pero el aforismo hipocrático sigue vigente y "los daños" pueden ser de tan variada naturaleza que nos obligan a valorar no solamente los deficitarios morfológicos y fisiológicos producidos por el tipo de cirugía, sino también los daños no deseados (sociales, culturales, científico, genéticos) que pueden originar: simplemente las indicaciones quirúrgicas o farmacológicas, las pruebas de diagnóstico, los propios tratamientos, el sofisticado instrumental no suficientemente experimentado, la deficiente experiencia del que los va a practicar o la forma de comunicarse con los pacientes.

Plantea una curiosa cuestión. Ya que a los pacientes se les hace firmar un documento en el que se muestran conocedores de los riesgos de ciertos actos médicos, se pregunta y pregunta a sus colegas; ¿no debería pensarse la necesidad de que el neurocirujano firmase otro documento en el que declarase ser competente para llevar a cabo la intervención que se propone realizar? Aquí, el facultativo se coloca en el lugar del paciente, con sus incertidumbres y sus miedos; o la posible acusación de los errores en la investigación científica.

Los avances en neurocirugía necesitan de la unión del conocimiento de muchas disciplinas y especialidades. Un abordaje multidisciplinar de las intervenciones neuroquirúrgicas las hace mucho más efectivas y permite avanzar hacia tratamientos más personalizados para cada paciente. Frente a las operaciones clásicas, las nuevas tecnologías médicas permiten que las intervenciones neuroquirúrgicas sean cada vez más precisas. Es posible que disminuyan lo que hasta este momento hemos considerado "daño" y aparezcan otros tipos de "daños" que afectan a diferentes estructuras que vamos conociendo mejor y cuya lesión, alteración o modificación tecnológica puede resultar lesiva para nuestros pacientes neuroquirúrgicos a lo largo de su existencia.

Es el caso con el uso de sensores en los instrumentos quirúrgicos, por ejemplo, que en el microscopio relacionan las imágenes con puntos localizados en la cabeza del paciente. O de procedimientos de navegación tridimensional que localizan un punto o un volumen en el espacio, algunos de ellos desarrollados por la industria armamentística submarina, que pueden permitir llegar a zonas distantes del cerebro a través de vías de acceso mínimas, aparentemente sin riesgo alguno.

De cualquier manera, el neurocirujano debe tomar decisiones sumamente importantes. Son decisiones sobre valores humanos, sobre la personalidad del paciente, la calidad de vida que se puede lograr (o empeorar) con el tratamiento. Como en cualquier especialidad

quirúrgica, se debe ponderar el riesgo de someterse a una cirugía con el de desestimarla. No quiero ser, no he sido nunca pesimista, pero hay cosas que son peores que la muerte. No obstante, lo peor es no saber qué decisión tomar.

A lo largo de mi ejercicio profesional he vivido muchas circunstancias que me han desatado dudas, pero la más difícil, para un neurocirujano experimentado, se plantea cuando los pacientes y sus familias dicen: 'Bueno, usted es el experto. ¿Qué recomienda?'. Situaciones muy delicadas, que también expone, y de alguna manera resuelve, el Dr. Marsh.

El problema se plantea a menudo en forma de dudas lógicas sobre qué procede hacer, ya sea por la naturaleza del proceso, por su localización o por la técnica que debe emplearse para abordarlo. No siempre son dificultades desde un punto de vista técnico, sino desde la perspectiva de los efectos, incluso en un caso quirúrgicamente bien resuelto: a menudo no es totalmente clara la evidencia de si el tratamiento logrará una diferencia importante en la vida del paciente. Hay procesos a menudo fatales a largo plazo, pero no es claro si la cirugía prolongará la vida del enfermo o si se justifica el riesgo al que será sometido. La cirugía del cerebro no sólo trata de la posibilidad de salvar una vida; ha de tener en cuenta también que pueden ocurrir desastres terribles, seguidos de agobiantes arrepentimientos.

Lo más difícil, según Marsh y yo no estoy de acuerdo en tener que decirle al paciente: 'No hagas nada. Ve a tu casa, vete a morir lentamente'. Jamás. En mi opinión siempre debe hacerse algo, principalmente cuando se trata de pacientes jóvenes. Las preguntas son: ¿Qué? ¿Cómo? ¿Cuándo? Pero eso es materia de lo que hoy denominan "muerte digna" y no corresponde tratarlo aquí.

El control subsiguiente de resultados es el necesario *feedback* sin el cual no hay progreso ni posibilidades de mejora. El seguimiento de los pacientes es un deber del médico de cualquier especialidad y, por supuesto, un derecho del paciente.

Por otra parte, tenemos la obligación de visitarlo durante su hospitalización y corresponsabilizarnos en lo referente a los cuidados intensivos o tratamiento del paciente en el curso postoperatorio. Dice Horacio D'Agostino que las técnicas se aprenden rápidamente y las máquinas se compran con dólares o euros, pero que los conocimientos sobre sus bases científicas cuesta más asimilarlos. ¿Existe algún cirujano, independientemente de su presión asistencial, que no atienda o no realice seguimiento de sus intervenciones, de sus pacientes o de sus resultados?

Debe ser una permanente obligación, revisar cuidadosamente, una y otra vez, el diagnóstico y el tratamiento diseñado y, si fuera necesario, estar dispuesto a reconocer una posible equivocación y a replantear lo diseñado. Solo de esta forma puede estar seguro de que sus conclusiones en esa experiencia tienen valor. Aspectos que en contadas ocasiones forman un todo, y por el contrario se tienden a diluir, junto a las responsabilidades.

Este libro da una nueva vida, un nuevo tiempo, a la neurocirugía. Es recurrente en estos escritos el recuerdo, a modo de denuncia, de que para todos los médicos ejercientes, es básico el cuidado del paciente, así como que el tratamiento sea lo menos invasivo posible, circunstancias que no siempre están presentes en la labor asistencial.

Decía Francisco Umbral: "Escribir es la manera más profunda de leer la vida" (2). Creo que tenía razón. Con mayor o menor fortuna, mientras estás escribiendo observas y reflexionas la parte de la vida que más te interesa o te llama la atención. William Faulkner (3) indicaba: "Los que pueden actuar y los que no pueden, y sufren por ello, escriben". Muchos de los grandes avances y descubrimientos del conocimiento y de la tecnología estuvieron primero en los sueños de grandes escritores o, por mejor decir, de grandes soñadores que escribían. De su pluma, a veces con gran adelanto sobre su desarrollo y puesta en marcha, salieron los grandes descubrimientos que sus coetáneos, en muchos casos, consideraron como una extravagancia o una locura originada en una mente desbordante de fantasías.

La historia de la neurocirugía, desde sus orígenes, se ha desarrollado paralelamente y alrededor de gentes que han vivido la vida con pasión. Hubiera sido difícil sacar adelante nuestro trabajo de hoy sin el apetito o afición vehemente de los primeros neurocirujanos, porque, en definitiva, el fervor, el coraje, la dedicación, el cariño, la renuncia a cosas y personas que también importan mucho es lo que define la pasión por algo. Pocas especialidades podrían contar una historia tan emocionante y apasionada como la nuestra.

Atrás han quedado ya las críticas, científicamente insostenibles, por dificultades supuestamente insalvables y las acusaciones de intrusismo no cualificado procedentes de especialidades afines que, en vez de colaborar y trabajar con coraje, decidieron esperar el final de esta nuestra apasionante historia. El gran físico Niels Borh (4) anunciaba, no sin sorna: "Predecir lo que va a ocurrir es muy arriesgado, sobre todo si estamos hablando del futuro".

Quienes se dedican a la prognosis científica, dicen que los mejores y más importantes avances de la cirugía esperables para los próximos años están fuera de lo que hoy conocemos como quehacer quirúrgico, con una sola excepción: el trasplante de órganos. Conscientes de ello, los cirujanos, con pocas excepciones, sin abandonar la cirugía clásica, no han dejado de esforzarse y prepararse para estos cambios. Incluso los neurocirujanos con menos inquietudes científicas, más pragmáticos y con otra filosofía de la vida, ya usan esos avances que en otros tiempos criticaron y que otros desarrollaron para beneficio general.

Podemos comprobarlo después: la televisión, los computadores, las ópticas y las lentes, los trocares y la robótica se están incorporando como herramientas de trabajo en la mayoría de los quirófanos de todo el mundo.

¿Que algo ha cambiado en la práctica de lo que hoy conocemos como neurocirugía? ¡Por descontado que sí! A la denominación común se añaden múltiples apellidos: minimamente invasiva, endoscópica, intervencio-

nista, etc. La robótica ya se aplica en neurocirugía y dentro de poco también se hará a distancia. Todo este avance, teóricamente fácil de usar, está dando al parecer grandes éxitos en sus resultados quirúrgicos. La duda es si aún estamos en el prólogo de lo que debería ser el verdadero cambio. Por doquier hay ofertas para realizar técnicas diagnósticas y terapéuticas que nunca estuvieron en los planes de estudio ni se exigen en la formación especializada.

Nada es imposible, todo se puede aprender. Personalmente, me pregunto si es justo que el paciente de cualquier sistema sanitario, público o privado, soporte un nuevo invento de la ocurrencia tecnológica y sufra los correspondientes efectos secundarios negativos de otra nueva curva de aprendizaje de nacientes especialistas en la puesta al día de estas técnicas.

Ya hace muchos años, que Albert Einstein (5) afirmó: "La suerte de la humanidad, en general, será la que merezca". ¿La suerte de la neurocirugía está echada? No; será lo que nosotros hemos querido que sea o, mejor, lo que nosotros queramos que sea en los venideros años. ¿Quién, qué, cómo debemos cambiar para que lo que hoy constituye nuestro trabajo no se nos escape de las manos?

Robert White (6), refiriéndose a los cambios que se están produciendo en la medicina, hace un llamamiento para recuperar su sentido clínico y señala como fundamentales la atención al paciente y el conocimiento biológico de la enfermedad. Dos clásicos del oficio, a los que yo añado el sentido común.

Sañadores que han fantaseado sobre temas científicos han existido en todos los tiempos y en todos los lugares. Sin embargo, en la actualidad, el desarrollo científico alcanzado y la gran capacidad tecnológica unida a una inusitada audacia empresarial, permiten que cualquier idea, por extravagante que parezca, se patente y se fabrique casi de inmediato.

Estos inventos o sueños científicos no serán más el argumento de trepidantes aventuras plasmadas en fantásticas novelas del género de la ciencia-ficción. Triunfarán o se perderán en los enormes catálogos de las diversas oficinas de patentes distribuidas por todo el mundo.

Pero en nuestro medio tienen una trascendencia y una urgencia especial. Con la excusa de que muchos pacientes y muchas patologías no pueden esperar demasiado tiempo, adulterados elementos biotecnológicos pasan rápidamente de ser una idea en el cerebro del pensador científico a ser un negocio del fabricante, que lo ofrece al mercado.

Hemos sido testigos de cómo se recomendaba que todos los actos médicos practicados sobre humanos estén basados en la evidencia. Suena bien y parece lógico. Pero, si este principio hubiera sido imprescindible para el trabajo médico quirúrgico en todo tiempo, no estoy muy seguro de dónde se encontraría ahora el conocimiento de esta ciencia. Es un tema que se mueve con dificultad y a saltos en el filo de la ética y de la moralidad, pero hemos de admitirlo. Durante mucho tiempo se han ensayado hipótesis científicas en pacientes.

Nadie dudaba de que la intencionalidad era la curación y el bien para el paciente, pero lo cierto es que quede muchas técnicas y procedimientos, cuando las iniciamos, no conocíamos en profundidad, de forma exhaustiva, cuáles eran los mecanismos precisos por los que podían funcionar, cuáles eran sus efectos colaterales o sus posibles problemas a largo plazo. En definitiva, se han venido utilizando técnicas, dispositivos y gestos médicos sin tener una evidencia profunda y definitivamente clara de qué era beneficioso para el paciente en ese momento y de por vida.

La serie de televisión protagonizada por el supuesto Dr. House ha hecho mucho daño, al subrayar la imagen del médico displicente con todo el mundo, pacientes incluidos. Es un médico más pendiente de su propio brillo que de confortar al prójimo desconsolado. En mi opinión, el perfil médico que debe reivindicarse es el del médico científico y competente, pero a la vez comunicativo, amable y empático con el paciente, ya que la amabilidad, el respeto y el cariño del médico forman parte sustancial de su eficacia sanadora. No se olvide.

Afortunadamente la judicialización de nuestras vidas va declinando. Durante un tiempo llegué a pensar que el temor a los jueces condicionaría nuestros actos, al menos en España. La gran mayoría de los médicos estamos de acuerdo con que la *lex artis* debe ser la guía de nuestra actuación. Los problemas empiezan cuando nos intentamos poner de acuerdo en cuáles son las reglas de actuación frente a cualquier problema.

De eso trata la ley del arte, pues se refiere a la apreciación sobre si la tarea ejecutada por un profesional es o no correcta, o se ajusta o no a lo que debe hacerse a la luz de los conocimientos de cada momento.

Los conocimientos en Medicina están en constante evolución; no obstante, para cada parcela de la ciencia médica existen unas reglas de oro, que nos marcan los más sabios, que son, con frecuencia, quienes más prestigio alcanzan en esa materia.

La *lex artis* no brota por generación espontánea. El arte médico hay que aprenderlo y eso exige sin duda ninguna, ni sucedáneo posible, estudiarlo y practicarlo. ¿Qué se podría pensar de un médico general que, recién estrenado su título de licenciado en Medicina y Cirugía, realizase un abordaje de fosa posterior?

Cuando menos, aunque el resultado hubiera sido un éxito, podría censurarse su osadía, al poner en peligro la integridad del paciente. No siempre el éxito es hijo de una buena praxis. El concepto de la mala praxis se contrapone a la *lex artis*, pues implica el incumplimiento de las reglas o preceptos destinados a ese fin.

De esto, de reglas, de arte médico, el paciente no sabe. ¿De qué forma se puede asesorar al paciente de que se beneficia con el cumplimiento en su caso de las leyes del arte? Ya existe un documento que el paciente firma, en el que acepta y conoce, de forma teóricamente clara y meridiana, los riesgos de la intervención que se le va a practicar explicados por quien va a llevarla a cabo. Pero, ¿no sería también de ley que los médicos firmásemos un documento jurado en el declarásemos que conocemos a la perfección la intervención que vamos

a practicar y que se posee el entrenamiento adecuado para ello, según las reglas o estándares establecidos para cada caso? O incluso declarásemos nuestra particular morbi-mortalidad en la patología que nos proponemos tratar.

Me gustaría finalizar con una anécdota real. Tras iniciar una cirugía adecuadamente indicada y controlada, el paciente presenta un sangrado inesperado. El neurocirujano lanza una perla de sabiduría al residente: "Es fácil tomar decisiones perfectas con perfecta información". Y continúa: "Pero no siempre es así. Muchas veces hay que tomar decisiones perfectas con información imperfecta".

La profusión de datos puede ocultar un problema más profundo e importante: la necesidad de reconciliación entre conocimiento (cierto, fijo, perfecto, concreto) y sabiduría clínica (incierto, fluida, imperfecta, abstracta). Dicen que el primer paso no te lleva a donde quieres ir, pero te saca de donde estás. El conformismo mata. A veces, una pequeña decisión bien tomada es el principio de experiencias nuevas que nos van descubriendo facetas inéditas de nuestra vida. No lo olvidemos.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances tecnológicos que se han producido en todas las ramas de la medicina, especialmente en las especialidades quirúrgicas, y concretamente en Neurocirugía, en el relato que el Dr. Henry Marsh, hace en su libro, que comentamos, en este trabajo, pone de manifiesto, que el Aforismo, atribuido a Hipócrates "Primum non nocere" es hoy tan actual como cuando se emitió, si bien los daños pueden ser de muy diversa naturaleza.

La formación médica, humana y humanística, el contacto con el enfermo, la discusión clínica con los colaboradores son fundamentales, no solo en la indicación del tratamiento quirúrgico, sino en la técnica a emplear. Todo ello debe ser informado correctamente al paciente, por el encargado en realizar el proceso.

Planteamos que todos los avances tecnológicos y las prácticas de las nuevas técnicas deben incluirse en los planes de estudios de la formación especializada, de tal manera que igualmente que se exige un consentimiento informado al paciente, se exija un consentimiento de la capacidad técnica y científica, del neurocirujano que va a practicar la cirugía.

CONCLUSIONS

In spite of the technological advances that have taken place in all the branches of medicine, especially in surgical specialties, and specifically in Neurosurgery, in the story that Dr. Henry Marsh makes in his book, which we commented in this work, shows that Aphorism, attributed to Hippocrates "Primum non nocere" is today as current as when it was issued, although the damages can be of a very diverse nature.

The medical, human and humanistic formation, the contact with the patient, the clinical discussion with the collaborators are fundamental, not only in the indication of the surgical treatment, but in the technique to employ. All this must be correctly informed to the patient, by the person in charge of carrying out the process.

We propose that all the technological advances and the practices of the new techniques should be included in the curricula of the specialized formation, in such a way that equally that an informed consent is demanded of the patient, a consent of the technical and scientific capacity of the neurosurgeon who is going to practice the surgery is demanded.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marsh H. Ante todo no hagas daño. 12ª ed. Barcelona: Salamandra; 2018.
2. "Escribir es la manera más profunda de leer la vida". Francisco Umbral <https://wanderlau.com/2016/09/18/escribir-es-la-manera-mas-profunda-de-leer-la-vida-francisco-umbral/>
3. Sandeen E. William Faulkner: his legend and his fable. Rev Polit 1956; 18 (1): 47-68.
4. Niels B. Prediction is very difficult, especially about the future. Crit Care Med 2011; 39(8): 1913-1921.
5. Einstein A. Discurso dirigido a estudiantes. Estados Unidos, Mayo 1954.
6. White Robert J: Head transplants. Sci Am. 1999. p. 24-26

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Calatayud-Maldonado V.

Sobretudo, no hagas daño

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 11-16

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev04

REVISIÓN

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE PULMÓN ESTADIO IIIA: EL NUEVO PAPEL DE LA QUIMIO-INMUNOTERAPIA

NEOADJUVANT THERAPY IN LUNG CANCER STAGE IIIA: THE NEW ROLE OF CHEMO-IMMUNOTHERAPY

*Mariano Provencio Pulla**Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España**Profesor Titular, Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid***Palabras clave:**Estadio localmente avanzado;
Cáncer de pulmón;
Inmunoterapia.**Keywords:**Locally advanced stage;
Lungcancer;
Immunotherapy.**Resumen**

El cáncer de pulmón es la causa principal de mortalidad por cáncer en los países occidentales. Aproximadamente el 80% de los cánceres de pulmón son los llamados no microcíticos (CPCNP). La cura es poco probable en pacientes con CPNM con estadio localmente avanzado y que no son candidatos quirúrgicos, con una tasa de supervivencia de 3 años del 27% en aquellos pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia concomitante. En el momento del diagnóstico, al menos el 40% de los pacientes se diagnostican en una etapa avanzada y una tercera parte en enfermedad localmente avanzada (estadio III). Solo el 25-30% del NSCLC son candidatos para cirugía de intención curativa. Los resultados del estadio IIIA con tratamiento de inducción de la práctica clínica fuera del ensayo clínico muestran una supervivencia media de 22 meses y una tasa de supervivencia de 3 años del 34%. La resección quirúrgica completa, la bajada de estadio y la respuesta patológica completa son predictores de supervivencia a largo plazo después de la terapia neoadyuvante. La respuesta patológica completa después de la quimioterapia de inducción generalmente varía de 0% a 9.5%. En el estudio NADIM, un estudio multicéntrico abierto de fase II, de un solo brazo, destinado a evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia de la quimioterapia neoadyuvante combinada y la inmunoterapia, obtenemos las tasas de pCR observadas sin precedentes (alrededor del 70%) y altamente prometedoras en el contexto de la terapia neoadyuvante del NSCLC con una bajada de estadio de alrededor del 90%. Creemos que es una de las modalidades de tratamiento más prometedoras en el estadio III del cáncer de pulmón que ha surgido en los últimos años es la quimioterapia combinada con inmunoterapia.

Abstract

Lung cancer is the primary cause of cancer mortality in western countries. Approximately 80% of lung cancers are non-small-cell lung cancer (NSCLC). The cure is unlikely in patients with NSCLC and locally advanced stage who are not surgical candidates, with a 3-year survival rate of 27% in those patients receiving chemotherapy and concomitant radiotherapy. At diagnosis, at least 40% of patients are diagnosed at an advanced stage and a third locally advanced disease (stage III). Only 25-30% of the NSCLC are candidates for curative-intent surgery. The results of stage IIIA with induction treatment of clinical practice outside the clinical trial show a median survival of 22 months and a 3-year survival rate of 34%. Complete surgical resection, tumor downstaging and pathologic complete response are predictors of long-term survival following neoadjuvant therapy. Pathologic complete response after induction chemotherapy generally ranges from 0% to 9.5%. In NADIM Study, a Phase II, single-arm, open-label multicenter study aimed to assess the feasibility, safety and efficacy of combined neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy, we obtain pCR rates observed are unprecedented (around 70%) and highly promising in the context of neoadjuvant therapy of NSCLC with down-staging around 90%. We believe that one of the most promising treatment modalities in stage III in lung cancer that has emerged in recent years is chemo-immunotherapy.

INTRODUCTION

Lung cancer is the primary cause of cancer mortality in western countries. Approximately 80% of lung cancers are non-small-cell lung cancer (NSCLC).

In Spain occur about 18,800 new cases per year (1) and has been responsible for 19,513 deaths in 2006, twice the mortality of colon cancer (the most common tumor in absolute terms in Spain) (2) and NSCLC accounts for 85% of newly diagnosed cases. Most patients are diagnosed with unresectable disease and

Autor para la correspondencia

Mariano Provencio Pulla

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: mprovenciop@gmail.com

around 40% advanced (3) disease. The cure is unlikely in patients with NSCLC and locally advanced stage who are not surgical candidates, with a 3-year survival rate of 27% in those patients receiving chemotherapy and concomitant radiotherapy (4). On the contrary, in localized stages (stage I, II, IIIA) with surgical resection and cytostatic therapy, a survival of 5 years of 51% (5) is achieved and those with an absolute benefit in survival at 5 years of 5.4%, especially in patients with good performance status (PS) (6).

BACKGROUND NEOADJUVANT TREATMENTS

At diagnosis, at least 40% of patients are diagnosed at an advanced stage and a third locally advanced disease (stage III). We understand as locally advanced disease when the tumor exceeds the lung structures, but without clinical evidence of distant spread, and are a very heterogeneous group of patients with a controversial treatment based on a combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy.

In the past, radiation therapy was considered standard therapy for patients with stage IIIA and IIIB but presented poor survival with poor local control and early development of distant disease. Patients with inoperable stage III treated with chest radiation therapy alone, had a median survival of 11.9 months, survival at 2 years of 10-20% and 3 years 5-10% (7).

Currently, there is no consensus on the best standard treatment and it has been demonstrated that the experience of the therapeutic team plays an important role in the decisions to take.

Only 25-30% of the NSCLC are candidates for curative-intent surgery. The rest are advanced local tumors or widespread metastases. Survival at 5 years depends, among other factors, on the size of the tumor and lymph node involvement. But even without mediastinal involvement, less than half of the patients survive more than 5 years and the majority dies of disseminated metastases.

Patients with stage IIIA disease with clinically evident N2 nodal spread have an overall 5-year survival rate of only 10%-15%, although this falls to 2%-5% in those with bulky mediastinal N2 involvement. The surgical management of stage IIIA NSCLC remains highly controversial and most patients with stage IIIB disease are generally considered inoperable. The aims of therapy in stage III NSCLC are to increase both locoregional and systemic control of the disease. As a matter of fact, it is reported that at least 80% of patients treated with local modalities alone will have micrometastases and will relapse. These aims could in some way be in conflict and may require different combined modality therapy sequencing strategies. Success in achieving them is measured in time of progression, survival and cure rate. Strategies that have been investigated include induction chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy, intensified radiotherapy and adjuvant treatment. Since distant metastases remain the major site of

failure, it is likely that more effective cytotoxic or other anti-tumor agents will be required further to improve current levels of response and survival (8). Meta-analysis has suggested that cisplatin-based induction chemotherapy prior to surgery reduces risk of death by 13% and increased absolute 5-year survival rates by 5% (9). Neoadjuvant therapy has theoretical advantages: in vivo assessment of response to chemotherapy helps identify patients who will potentially benefit from adjuvant chemotherapy, early treatment of micrometastatic disease, reduction in drug resistance by early exposure to treatment and downstaging with improved resectability. Potential disadvantages include: delay in local therapy secondary to toxicity, risk progression in chemoresistant patients and pre-operative complications.

Several newly available chemotherapeutic agents are both highly active against NSCLC and potent radiosensitizers.

The results of stage IIIA with induction treatment of clinical practice outside the clinical trial show a median survival of 22 months and a 3-year survival rate of 34% (10). An EORTC study (11) with carboplatin and paclitaxel used as induction regimen in patients with biopsy-proven stage N2 non-small cell lung cancer of the 52 eligible patients, 33 patients responded, one CR and 32 PR, for an overall response rate of 64% (95% CI, 48%-76%). In addition, there were 10 patients with no changes (10%) and 9 with progressive disease (17%). The median duration of survival was 20.5 months (95% CI, 16.1-31.2 months) with an estimated 1-year survival rate of 68.5% (95% CI, 55.2-81.7). Furthermore, phase II neoadjuvant studies of docetaxel alone, in combination with cisplatin or carboplatin, or in combination with platinum and gemcitabine have produced promising results, with more recently reported RRs ranging from 44 to 82% and rates of complete resection ranging from 67 to 79% (12).

PROGNOSTIC FACTORS AFTER NEOADJUVANT THERAPY

Complete surgical resection (13,14), tumor downstaging and pathologic complete response are predictors of long-term survival following neoadjuvant therapy.

Pathologic complete response after induction chemotherapy generally ranges from 0% to 9.5%. Others higher complete response: one Martini (15) with 16.7% and one Kumar with 15% (16) are rare.

Andre analyzed a cohort of 702 patients with resected N2 disease and identified four negative factors: preoperative clinical N2 status, involvement of multiple lymph node levels, pathological T3 or T4 disease, and absence of preoperative chemotherapy (17). Choi et al (18), reviewed cases of pathologic proven N2 disease, complete resection rate was 83.2% and overall 5-year was 23.3%. Five-year recurrence-free survival was 19.6%. Among 19 clinicopathological prognostic factors, incomplete resection and non-

downstaging after neoadjuvant therapy were unfavorable prognostic factors in univariate analyses. Clinical N2 status, multiple N2 nodes, and cell type of adenocarcinoma showed poor prognosis but were not statistically significant. Postoperative chemotherapy showed good prognosis but was not statistically significant. Multivariate analysis showed that significant favorable prognostic factors were complete resection and adjuvant chemotherapy (19). Experience of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center confirms survival is significantly influenced by patient age, the median survival for complete resection 27.8 months compared with 11.4 months for incomplete resection, pathologic stage with 3-year survival for N0/N1 was 43.3% and 25.5% for N2 patients (20).

IMMUNOTHERAPY IN TREATMENT OF CANCER

An emerging hallmark of cancer is immunoevasion—the cancer cell's ability to avoid destruction by the immune system. The three general categories of immunoevasive mechanisms include: (A) an insufficient number of T cells generated within the lymphoid compartment; (B) an insufficient number of T cells extravasating into the tumor; and (C) inhibition of T cells in the tumor microenvironment. The tumor microenvironment, in turn, offers three main immunoevasive tools: (1) surface membrane proteins that function as immune checkpoints, including PD-1, CTLA-4, lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3) protein, T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 (TIM-3), B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA), and the adenosine A2a receptor (A2aR); (2) the relationship between selected soluble factors and metabolic alterations, such as IL-10, transforming growth factor beta, adenosine, indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), and arginase; and (3) inhibitory cells, including cancer-associated fibroblasts (CAFs), regulatory T cells, myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), and tumor-associated macrophages.

The immune response and the use of strategies to upregulate surface proteins, including programmed death 1 (PD-1), is a new approach for the treatment of tumors. PD-L1 overexpression has been observed in 40% - 50% of all NSCLC tumors, on the set of all stages and histologies (21). Targeted therapy to PD-1 receptor and to PD-L1 ligands is intended to inhibit their intervention and is an attractive therapeutic option in the locally advanced NSCLC stage, which can reactivate the host immune responses and allow good long-term control of the tumor (22).

In lung cancer, inhibition of the Check Point PD-1 pathway with antibodies directed against PD-1 or against its ligand, PD-L1, has showed preliminary and encouraged results that suggest a "class effect" and validate this pathway as a therapeutic target in NSCLC.

Results from cohorts of heavily pretreated NSCLC patients in phase I studies showed objective responses

dose dependent, ranging from 10% to 32% (23).

Inhibition of the Checkpoint PD-1 pathway with antibodies against PD-1 or PD-L1 produces long lasting tumor response and stable disease as well, for more than 6 months.

Exploratory analysis of PD-L1 tumor expression and treatment response have confirmed the prevalence of > 40% of PD-L1 expression in NSCLC. Some studies suggest an association between treatment response and PD-L1 tumor expression before treatment.

However, PD-L1 expression role as a biomarker for response has not yet been validated. Immunotherapy with antibodies anti-PD-1 and anti-PD-L1 in many different tumors types has been, in general, well tolerated. Frequent adverse events related to the drug are limited episodes of grade 1 or 2 fatigue, diarrhea, rash, pruritus, nausea and decreased appetite.

In clinical trials, grade 3 or 4 adverse events related to the treatment occur in < 15% of patients. Immune related adverse events treatment related are infrequent (<2%) and include pneumonitis, vitiligo, colitis, hepatitis, thyroiditis and hypophysitis (24)

Numerous ongoing trials are evaluating the combination of chemotherapy and checkpoint blockade in solid tumors, including melanoma, NSCLC, and SCLC. In untreated metastatic melanoma, a phase III study showed that ipilimumab (at 10 mg/kg) plus dacarbazine improved OS compared with dacarbazine alone (11.2 vs 9.1 months, respectively), but this was at the expense of higher toxicity and there was no ipilimumab-alone comparator arm. A phase II study showed that phased but not simultaneous ipilimumab plus platinum doublet chemotherapy (carboplatin/paclitaxel) improved immune-related PFS in patients with stage IIIB or IV NSCLC and extensive-stage SCLC, when compared with chemotherapy alone (25, 26). The choice of chemotherapy and dosing schedule are thus critical to optimizing outcomes of checkpoint blockade and chemotherapy combinations. With this in mind, a phase I four-cohort study evaluated first-line nivolumab at 10 mg/kg (N10) vs 5 mg/kg (N5) in combination with gemcitabine/cisplatin (N10) in advanced squamous-cell NSCLC, pemetrexed/cisplatin (N10) in advanced nonsquamous NSCLC, and paclitaxel/carboplatin (N5 vs N10) in combined cohorts of squamous and nonsquamous NSCLC (27). The toxicity profile was additive, representing effects of both nivolumab and chemotherapy. The ORR, PFS, and 1-year OS outcomes were acceptable. In particular the 1-year OS rate was 85% for the N5 paclitaxel/carboplatin group and 87% for the N10 pemetrexed/cisplatin group, which may reflect a positive signal.

A phase Ib study enrolled untreated patients with locally advanced or metastatic NSCLC to three treatment arms of atezolizumab plus chemotherapy, including carboplatin/pemetrexed, carboplatin/paclitaxel, and carboplatin/nab-paclitaxel (28). Atezolizumab at 15 mg/kg every 3 weeks was administered with standard chemotherapy for 4 to 6 cycles followed by atezolizumab maintenance or atezolizumab/pemetrexed maintenance in the

carboplatin/pemetrexed arm. A preliminary analysis on 41 patients showed that the ORR was 64% (95% CI, 46.9–77.9) by RECIST, with the carboplatin/pemetrexed arm having the highest response rate at 75% (95% CI, 45–93). The four complete responses occurred in the carboplatin/nab-paclitaxel arm. The toxicity profile was as expected for chemotherapy, and no pneumonitis was observed. There was one grade 5 adverse event in a patient in the carboplatin/nab-paclitaxel arm who developed candidemia after prolonged neutropenia. Overall, the combination therapy response rates exceeded the 30% traditionally expected with platinum doublet chemotherapy; more mature data are forthcoming.

Several studies in patients with NSCLC suggested an association of increased immune cell infiltration into tumours with improved survival. In recent years, improved identification of antigenic targets, the addition of immunoadjuvants, and the production of more efficient delivery systems have resulted in more efficient vaccines, able to elicit a potent immune response, leading to the development of immunotherapy for the treatment of NSCLC (29, 30).

The adaptive immune response requires two signals between the antigen-presenting cells (APCs) and the effector T-cells. The first signal is mediated by the T-cell receptor and the major histocompatibility complex classes I or II antigenic peptide. The second signal is a co-stimulatory signal mediated by CD28 on the T-cell surface through binding of the B7 family members on APCs. Both signals result in the activation and clonal proliferation of T-cells.

In order to avoid autoimmunity, T-cell proliferation is tightly regulated. The balance between co-stimulatory signals mediated by CD28 and co-inhibitory signals via so called immune checkpoint receptors is crucial for the maintenance of self-tolerance and to protect tissues from damage during normal immune response. After activation, T-cells express cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) and programmed cell death protein 1 (PD-1, cluster of differentiation 279 [CD279]), both so called immune checkpoint receptors.

CTLA-4 binds members of the B7 family with a much higher affinity than CD28 and down-regulates the T-cell response. It has been shown in pre-clinical models that one reason for the poor immunogenicity of many tumours such as lung cancer is CTLA-4 activity and that *in vivo* administration of antibodies to CTLA-4 can enhance antitumour immunity (31).

CD4+CD25+ regulatory T-cells (Treg) that express FOXP3 represent a group of T lymphocytes that is essential for maintaining self-tolerance (32). The transcription factor FOXP3 represses IL2 transcription and up-regulates expression of CTLA-4. FOXP3+CD25+CD4+ Treg cells constitutively express cell surface CTLA-4. CTLA4 thus maintains the immune system homeostasis by functioning as a major feedback inhibitor of T-cell activation.

PD-1 is another immune checkpoint receptor expressed on activated T-cells. Its physiological role

is to dampen the immune response in order to protect against excessive inflammation and development of autoimmunity. PD-1 is expressed in response to inflammation and is found in many tumours. Compared with CTLA-4, PD-1 modulates a later stage of the immune response. Instead of affecting the initial stage of T-cell activation (priming) in the regional lymph node, PD-1 regulates the activation of T-cells in peripheral tissues. Like CTLA-4, PD-1 can be found on Treg lymphocytes and also on B lymphocytes and natural killer cells. PD-1 binds to its ligands PD-L1 (B7-H1) and PD-L2 (B7-DC), which are expressed on antigen presenting cells but more importantly, also on cancer cells.

While CTLA-4- and PD-1 expressing Tregs may play a critical role in maintaining self-tolerance, they also play a role in non-responsiveness to tumour antigens.

It is a recognised feature of cancer cells to escape immune surveillance by expressing ligands binding to immune checkpoint receptors and the development of therapies to enhance immunogenic activity towards tumours is a rational treatment strategy. The goal of checkpoint inhibitor therapies is not to activate the immune system to attack particular targets on tumour cells, but rather to remove inhibitory pathways that block effective antitumour T-cell responses. Tregs have been shown to be present in tumours and coexist with primed effector T-cells. Blockade of Tregs function *via* anti-CTLA-4 and anti-PD-1 has the potential to remove Tregs suppression and enhance antitumour immunogenicity (33, 34).

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR AND CHEMOTHERAPY

Nivolumab (BMS-936558; anti-PD-1) is a fully human monoclonal immunoglobulin G4 (IgG4) antibody (HuMAb) that targets the cell surface membrane receptor PD-1. The co-inhibitory receptor PD-1, a member of the CD28 superfamily of molecules, has important T-cell regulatory functions. It is inducibly expressed on activated T-cells, B-cells, a subset of myeloid cells and a fraction of T-memory cells, and it has been shown to mediate inhibition of T-cell responses in peripheral tissues and tumours. Engagement of PD-1 by its natural ligands, PD-L1 and PD-L2, results in an inhibition of T-cell proliferation, survival and cytokine secretion (35, 36). Nivolumab abrogates this interaction between PD-1 and its ligands.

Nivolumab monotherapy has been approved for the treatment of advanced melanoma (FDA, EMA, and Japan) and previously treated squamous NSCLC (FDA, positive CHMP opinion). Nivolumab and ipilimumab improved PFS compared to nivolumab or ipilimumab alone in a study in melanoma (CA209067).

A phase I trial tested nivolumab in 296 patients with advanced solid cancers, including 129 NSCLC patients (37, 38). Nivolumab was administered intravenously once every 2 weeks at doses of 1, 3 or 10 mg/kg. Patients continued treatment for up to

96 weeks (12 cycles) or until unacceptable toxicity, confirmed complete response, confirmed disease progression, or withdrawal of consent. In the absence of clinical deterioration, patients could continue treatment after initial disease progression to allow for patterns of response consistent with immune-related response criteria. In the NSCLC cohort, with a long term median follow-up of 27.5 months (range, 21 to 54 months), median overall survival (OS) across nivolumab doses was 9.9 months. One- and 2-year OS rates were 42% and 24%, respectively, across doses and 56% and 45%, respectively, at the 3 mg/kg dose (n=37) being used for further clinical development. Among 22 (17%) patients with objective responses, estimated median response duration was 17.0 months. Response rates were similar in squamous and non-squamous NSCLC and in patients who received 3 or more prior therapies. Sixteen responding patients discontinued nivolumab for reasons other than progressive disease and 6 (38%) had responses lasting >30 weeks after their last dose. Grade 3-4 treatment-related adverse events occurred in 14% of patients. Three treatment-related deaths (2% of patients) occurred, each associated with pneumonitis (37).

Recently, the first randomized trials using nivolumab in comparison to standard of care docetaxel in the second line setting have been reported (39, 40).

The first one (checkmate 017) was focusing on squamous histology advanced NSCLC patients. 272 patients were assigned to receive nivolumab at a dose of 3 mg per kilogram of body weight every 2 weeks, or docetaxel at a dose of 75 mg per square meter of body-surface area every 3 weeks. The median overall survival was 9.2 months (95% confidence interval [CI], 7.3 to 13.3) with nivolumab versus 6.0 months (95% CI, 5.1 to 7.3) with docetaxel. The risk of death was 41% lower with nivolumab than with docetaxel (hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.44 to 0.79; $P<0.001$). At 1 year, the overall survival rate was 42% (95% CI, 34 to 50) with nivolumab versus 24% (95% CI, 17 to 31) with docetaxel. The response rate was 20% with nivolumab versus 9% with docetaxel ($P=0.008$). The median PFS was 3.5 months with nivolumab versus 2.8 months with docetaxel (hazard ratio for death or disease progression, 0.62; 95% CI, 0.47 to 0.81; $P<0.001$). The expression of the PD-1 ligand (PD-L1) was neither prognostic nor predictive of benefit. Treatment-related adverse events of Grade 3 or 4 were reported in 7% of the patients in the nivolumab group as compared with 55% of those in the docetaxel group (39).

The second trial, checkmate 057 used the same design in the non-squamous subgroup. Patients in the CheckMate 057 study had progressed after treatment with platinum-based doublet chemotherapy (and, if eligible, a tyrosine kinase inhibitor), a guideline-recommended first-line therapy for nonsquamous NSCLC. They were randomly assigned to subsequent treatment with nivolumab (3 mg/kg every 2 weeks; 292 patients) or docetaxel (75 mg/m² every 3 weeks; 290 patients); both drugs were continued until progression or discontinuation due to toxicity (40).

The primary efficacy endpoint of the study was overall survival (OS). Treatment with nivolumab significantly improved median OS, with a hazard ratio for death of 0.73 (95% CI: 0.59, 0.89; $P=0.00155$) compared with docetaxel. One-year OS was 50.5% with nivolumab versus 39.0% with docetaxel. Other study endpoints included PFS, ORR, and nivolumab efficacy by PD-L1 expression.

Significantly more patients had an objective response (19.2% vs. 12.4%; $P=0.0235$). At the time of the analysis, the median duration of response to nivolumab was 17.1 months, compared with 5.6 months for docetaxel. No difference between nivolumab and docetaxel was observed in median PFS (2.3 months vs. 4.2 months; $P=0.393$). PD-L1 expression was associated with improved efficacy for patients treated with nivolumab, an effect most dramatically seen in patients with PD-L1 expression 5% or higher and 10% or higher, but evident at PD-L1 expression levels as low as 1% or higher.

Also of note, subgroup analysis favoured nivolumab over docetaxel in all categories, except patients 75 years of age or older, never smokers, and those positive for EGFR mutations. Treatment-related adverse reactions of grade 3 to 5 severity occurred at a higher rate with docetaxel (53.7%) than with nivolumab (10.5%).

Regarding toxicity, and as a summary, across all clinical trials performed to date using anti-PD-1 drug monotherapy and in particular nivolumab, the observed incidence of severe pneumonitis is less than 5% with nivolumab monotherapy.

Chemotherapy stimulates an immune response against tumors, which may facilitate immunotherapy's anticancer activity. Evidence of synergy between chemotherapy and immunotherapy was shown in several studies. The feasibility of combining both targeted agents and immunotherapy is also being studied in the CheckMate 012 trial and more recently in CheckMate 227 phase III study.

Neoadjuvant administration of two doses of nivolumab in patients with early stage lung cancer led to a major pathological response in 45% of tumors (41). Major pathological response defined as <10% viable tumor cells in the resected specimen.

NADIM Study (CA209-547) (42) is a Phase II, single-arm, open-label multicenter study aimed to assess the feasibility, safety and efficacy of combined neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy. (Figure 1) The primary endpoint is the progression-free survival (PFS) at 24 months from diagnosis.

Results: (cut-off date 30th June 2018). Available efficacy results for this subset of 30 patients underwent surgery: No intraoperative complications were documented. 7/30 patients had postsurgical complications. There was no post-operative mortality. Clinical results: Tumor responses after neoadjuvant therapy (100% compliance rate), according to RECIST criteria v1.1 assessed per CT-SCAN: -ORR= 21/30 (70%), including 3 Complete Responses (CR)

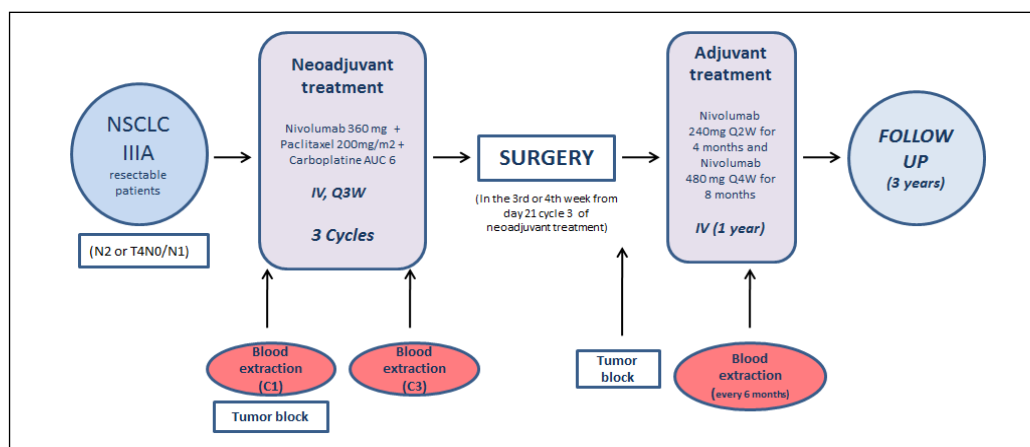


Figure 1. NADIM:
Study design &
Flow-chart.

Table 1. PATHOLOGIC RESPONSE

| | N | % |
|--------------------------|----|-------|
| Major response | 24 | 80.0 |
| Complete response | 18 | 75.0 |
| Less < 90% | 6 | 20.0 |
| Total | 30 | 100.0 |

(10%) and 18 Partial Response (60%), Stable disease was reported for the remaining 9/30 (30%) patients. Pathological responses after surgery (**Table 1**): pCR rates observed are unprecedented and highly promising in the context of neoadjuvant therapy of NSCLC, with down-staging around 90% and without important toxicity (**Table 2**)

Current study results are considered an acceptable evidence to support the hypothesis of efficacy of the proposed Chemo Immunotherapy (Ch-IO)

Table 2. TOXICITY

| Hematological | GRADE | | | | | | | | Total | |
|---------------------|-------|------|----|------|---|-----|---|-----|-------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Anemia | 5 | 11.1 | 2 | 4.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 7 | 15.6 |
| Febrile neutropenia | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 1 | 2.2 | 0 | 0.0 | 1 | 2.2 |
| Neutropenia | 0 | 0.0 | 1 | 2.2 | 2 | 4.4 | 1 | 2.2 | 4 | 8.9 |
| Thrombocytopenia | 2 | 4.4 | 1 | 2.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 | 6.7 |
| Non-hematological | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| Fatigue | 12 | 26.7 | 6 | 13.3 | 1 | 2.2 | 0 | 0.0 | 19 | 42.2 |
| Alopecia | 2 | 4.4 | 11 | 26.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 14 | 31.1 |
| Nausea | 11 | 24.4 | 1 | 2.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 12 | 26.7 |
| Arthralgia | 8 | 17.8 | 1 | 2.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 9 | 20.0 |
| Diarrhea | 6 | 13.3 | 2 | 4.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 8 | 17.8 |
| Decreased appetite | 7 | 15.6 | 0 | 0.0 | 1 | 2.2 | 0 | 0.0 | 8 | 17.8 |
| Vomiting | 3 | 6.7 | 3 | 6.7 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 13.3 |
| Myalgia | 4 | 8.9 | 2 | 4.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 13.3 |
| Constipation | 3 | 6.7 | 2 | 4.4 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 11.1 |
| Pruritus | 4 | 8.9 | 1 | 2.2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 5 | 11.1 |

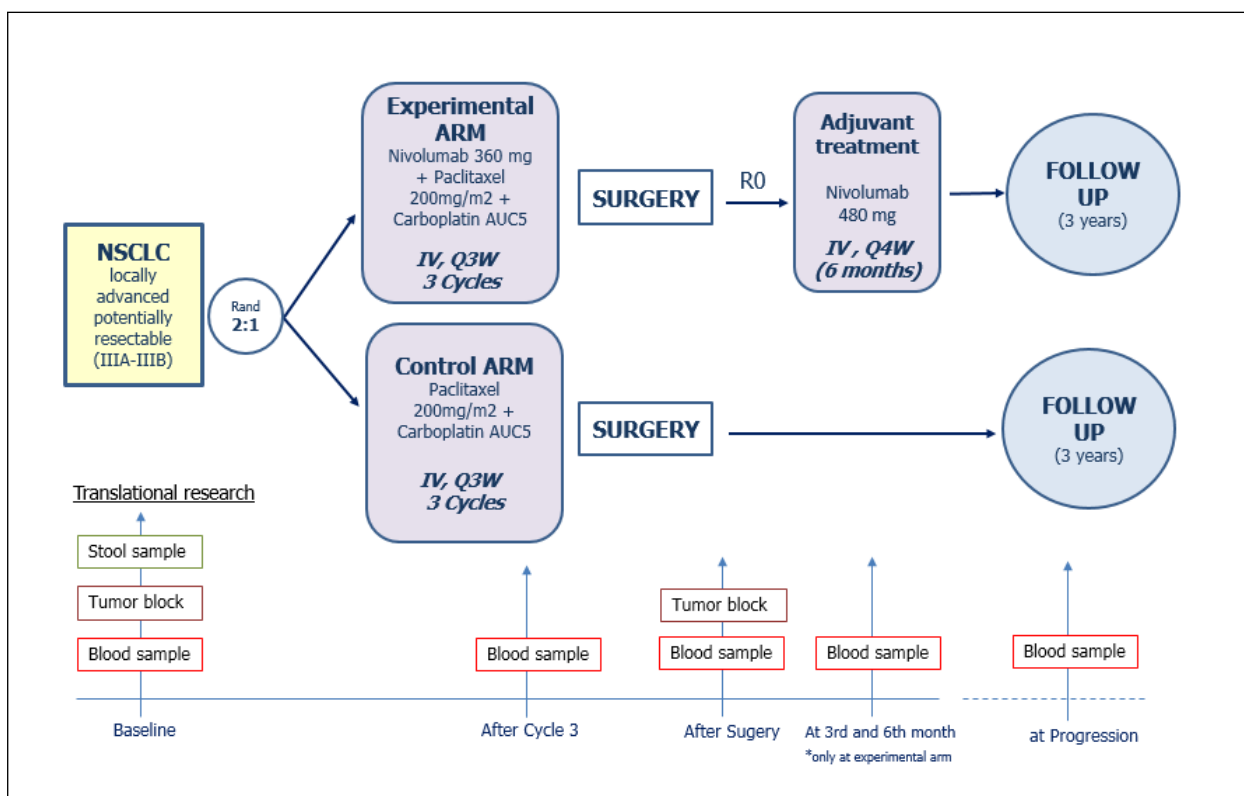


Figure 2. NADIM: Study design & Flow-chart

combination in the setting of neoadjuvant treatment in NSCLC but it is deemed not to reach the usual level of robustness needed to substantiate a new therapeutic indication due to the limitations previously outlined. To confirm these results a properly-designed and conducted randomized trial is mandatory to be able to address the limitations of the NADIM exploratory study and to generate a sound and sufficiently solid evidence of efficacy and safety and for that we will start NADIM II. (Figure 2. NADIM II)

We think that one of the most promising treatment modalities in stage III in lung cancer that has emerged in recent years is chemo-immunotherapy.

BIBLIOGRAFÍA

- Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27 (2): 165-173.
- Ramalingam S, Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: recent advances and future directions. *Oncologist* 2008; 1: 5-13.
- Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos et al. Phase III study of cisplatin, etoposide and concurrent chest radiation with or without consolidation with docetaxel in patients with inoperable stage III NSCLC: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755-5760.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA NSCLC (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-727.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-3559.
- Perez CA, Pajak TF, Rubin P et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987; 59: 1874-1881.
- Langer CJ, Leighton JC, Comis RL et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II toxicity, response, and survival analysis (FCCC 93-024). *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-1870.
- Non-Small Cell Lung Cancer Co-operative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
- Martin J, Ginsberg RJ, Ennapadam S et al. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1989-1995.
- O'Brien MER, Splinter T, Smit EF et al. Carboplatin and paclitaxel (Taxol) as an induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: an EORTC phase II study (EORTC 08958). *Eur J Cancer* 2003; 39: 1416-1422.
- Zaragoulidis K, Kontakiotis T, Hatziaepostolou P et al. A phase II study of docetaxel and carboplatin in the

- treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 32: 281-287.
13. Sugarbaker DJ, Herdon J, Kohman LJ et al. Results of cancer and leukemia group B protocol 8935: a multi-institutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer-Cancer and Leukemia Group B Thoracic Surgery Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 473-485.
 14. Kirn DH, Lynch TJ, Mentzer SJ et al. Multimodality therapy of patients with stage IIIA, N2 non-small-cell lung cancer: impact of preoperative chemotherapy on resectability and downstaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 696-702.
 15. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIa (N2) lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1365-1374.
 16. Martín N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer: the memorial experience. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 189-203.
 17. Kumar P, Herdon J, Elias , et al. Comparison of pre-operative thoracic radiation therapy to pre-operative chemotherapy on surgically staged IIIA (N2) non-small cell lung cancer: initial results of Cancer and Leukemia Group B Phase III Protocol 9134. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 195.
 18. Choi Y S, Shim Y M, Kim J, Kim K. Recurrence-free survival and prognostic factors in resected pN2 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothor Surg* 2002; 22: 695-700.
 19. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
 20. Martín N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer: The Memorial experience. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 189-203.
 21. Johnson DH, Paul DM, Hanke KR et al. Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer - a phase II trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2054-2060.
 22. Rowinsky EK, Flood WA, Sartorius SE, Bowling MK, Wagner J, Ettinger DS. Phase I study of paclitaxel as a 3-hour infusion followed by carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995; 22 (Suppl 9): 48-54.
 23. Vafai D, Israel V, Zaretsky S, Natale RB. Phase III trial of combination carboplatin and taxol in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A352.
 24. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: EORTC Protocol 07861. *J Clin Oncol*. 1990; 8(9): 1556-1562.
 25. Bonomi P, Finkelstein D, Ruckdeschel J et al. Combination Chemotherapy versus single agents followed by combination in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the ECOG. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1602-1613.
 26. Greco FA y Hainsworth JD. Paclitaxel (1-hour infusion) plus carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. *Semin Oncol* 1997; 24: S12-17.
 27. DeVore RF, Jagasia M y Johnson D. Paclitaxel by either 1-hour or 24h infusion in combination with carboplatin in advanced NSCLC. *Semin Oncol* 1997; 24: S27-29.
 28. Palackdharry CS, Durham SJ, Durzinsky DS et al: Preliminary results of neoadjuvant paclitaxel and carboplatin in the treatment of early stage NSCLC. *Semin Oncol* 1997; 24: S12-34-S12-36.
 29. Stroun M et al. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology* 1989; 46:318-322.
 30. Decoster L, Wauters I, Vansteenkiste JF. Vaccination therapy for non-small-cell lung cancer: review of agents in phase III development. *Ann Oncol* 2012; 23: 1387-1393.
 31. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-1736.
 32. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat Immunol* 2010; 11: 7-13.
 33. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 252-264.
 34. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015; 348: 56-61.
 35. Okazaki T, Maeda A, Nishimura H et al. PD-1 immunoreceptor inhibits B cell receptor-mediated signaling by recruiting src homology 2-domain-containing tyrosine phosphatase 2 to phosphotyrosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13866-13871.
 36. Sheppard KA, Fitz LJ, Lee JM et al. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. *FEBS Lett* 2004; 574: 37-41.
 37. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(18): 2004-2012.
 38. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-2454.
 39. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-135.
 40. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33, (suppl; abstr LBA109).
 41. Forde PM, Chaft JE, Smith V, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018. 24; 378(21):1976-1986.
 42. Provencio M, Nadal E et al. Neo-adjuvant chemo/immunotherapy for resectable stages IIIA non-small cell lung cancer: Nadim Study-SLCG IASLC World Lung Cancer Congress. Toronto; 2018.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Provencio-Pulla M.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de pulmón

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 17-24

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev05

REVISIÓN

LA CARGA DEL CÁNCER EN ESPAÑA: SITUACIÓN EN 2019

CANCER IN SPAIN: SITUATION IN 2019

Eduardo Díaz-Rubio*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Oncología
Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid***Palabras clave:**

Cáncer en España;
Incidencia de cáncer;
Mortalidad por cáncer;
Incapacidad por cáncer;
Costes del cáncer;
Supervivencia por cáncer.

Keywords:

Cancer in Spain;
Incidence of cancer;
Mortality from cancer;
Disability from cancer;
Cancer costs;
Survival from cancer.

Resumen

El cáncer en España es actualmente una gran reto derivado de su alta incidencia, mortalidad y prevalencia. Mientras que en el año 1900 el cáncer ocupaba tan solo la 7ª causa de muerte de los españoles, hoy se ha convertido en la primera en el varón y la segunda en la mujer, siendo el responsable del 27% de las muertes que anualmente se producen en España. Las previsiones son además negativas, ya que la incidencia de cáncer irá aumentando en los próximos años. Además el cáncer genera una alta carga de incapacidad temporal y permanente, estimándose unos costes totales anuales de más de 7.000 millones €, lo que supone el 10% del gasto sanitario Español o lo que es lo mismo el 0.66% del PIB.

La buena noticia es que el 58% de los casos presentan supervivencias superiores a los 5 años, si bien ésta varía según el tipo de tumor. No obstante esta supervivencia es claramente mejorable, si nos atenemos a los datos disponibles en los países que presentan las mejores cifras.

Los retos en cáncer pasan por optimizar una mejor organización y gestión; un mayor apoyo a la investigación básica; una implantación sistematizada de la investigación traslacional en los hospitales; un decidido apoyo a la política de ensayos clínicos; y un mejor acceso a las terapias más novedosas así como a los biomarcadores que hacen posible una medicina de precisión.

Por supuesto es preciso garantizar que todos los españoles tengan las mismas posibilidades frente al cribado, diagnóstico y tratamiento. El foco debe ser la equidad, pero también la calidad y la satisfacción del paciente.

Para lograr todo ello es preciso medir y evaluar, de modo que sea realidad una medicina comparativa y competitiva, donde la excelencia en resultados sea el objetivo mayor, y por supuesto se necesita una financiación adecuada con una partida estatal finalista que permita una medicina en cáncer sostenible.

Abstract

Cancer in Spain is currently a major challenge due to its high incidence, mortality and prevalence. While in the year 1900 cancer occupied only the 7th cause of death of the Spanish, today it has become the first in men and the second in women, being responsible for the 27% of the deaths. The forecasts are also negative, as the incidence of cancer will increase in the coming years. In addition, cancer generates a high burden of temporary and permanent disability, estimating total annual costs of more than 7,000 million €, which represents 10% of Spanish health expenditure or what is the same 0.66% of GDP.

The good news is that 58% of cases present survival of more than 5 years, although this varies according to the type of tumor. However, this survival could be clearly improved, according to the data available in the countries that present the best figures. The challenges in cancer go through optimizing a better organization and management; a greater support for basic research; a systematized implementation of translational research in hospitals; strong support for clinical trial policy; and better access to the newest therapies as well as the biomarkers that make precision medicine possible.

Of course it is necessary to guarantee that all Spanish people have the same possibilities as regards screening, diagnosis and treatment. The focus should be not only for equity, but also for quality and patient satisfaction.

To achieve all this, it is necessary to measure and evaluate so that a comparative and competitive medicine were a reality. The excellence in results is the main objective. Finally an adequate financing is needed with a finalist state budget, and that allows a medicine in cancer sustainable.

Autor para la correspondencia

Eduardo Díaz-Rubio

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: ediazrubio@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Hace algo más de un siglo los españoles tenían una esperanza de vida media de 34,7 años, lo que contrasta enormemente con los datos actuales donde ésta se sitúa en los 83,1 años (1). Este incremento está sin duda relacionado con el mejor control de las enfermedades infecciosas y cardiovasculares, y los cambios de hábitat y de alimentación. Sin embargo este envejecimiento ha provocado una mayor incidencia de cáncer que ha pasado de ser la séptima causa de muerte de los españoles en 1900 a la primera en el varón y la segunda en la mujer en el 2018, produciendo el 27% de todas las muertes. Este incremento va además en aumento, de modo que en el siglo actual se espera que dos de cada 3 españoles van a tener un cáncer. En consecuencia parece oportuno ocuparse de un problema que trasciende más allá de la medicina para impactar de lleno en la sociedad (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Diferencias en las causas de muerte en España entre 1900 y 2018

| CAUSAS DE MUERTE EN ESPAÑA | |
|----------------------------|------------------|
| Año 1900 | Año 2018 |
| 1ª Diarreas | 1ª Cardiacas |
| 2ª Tuberculosis | 2ª Cáncer |
| 3ª Bronquiales | 3ª Vasculares |
| 4ª Vasculares | 4ª Respiratorias |
| 5ª Respiratorias | 5ª Accidentes |
| 6ª Cardiacas | |
| 7ª Cáncer | |

(Obsérvese que en el año 1900 la primera causa de muerte eran las diarreas y el cáncer ocupaba el séptimo lugar. En el año 2018 el cáncer es la primera causa de muerte en los varones y la segunda en la mujer) (datos del INE)

Tabla 2. Diferencias en la esperanza de vida en España entre 1900 y 2018 (datos del INE)

| ESPERANZA DE VIDA EN ESPAÑA | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| | 1900 | 2018 |
| Media | 34,7 años | 83,1 años |
| Varones | 33,8 años | 80,3 años |
| Mujeres | 35,7 años | 85,7 años |

ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA DEL CÁNCER

Los datos elaborados por GLOBOCAN 2018 (2) indican que durante 2018 se produjeron en el mundo un total de 18,1 millones de nuevos cánceres, de los que el 23,4% correspondió a Europa, el 48,4% a Asia, el 21% a América, el 5,8% a África y el 1,4% a Oceanía. Se calcula que para el 2040 se producirán 29,5 millones de nuevos casos, con un aumento por tanto del 63%. Todo ello se tradujo en 9,6 millones de muertes a nivel mundial que serán 16,3 millones en el año 2040 (incremento del 71%). En concreto en el mundo occidental el cáncer se ha convertido en la primera causa de muerte en la edad comprendida entre los 0 y los 69 años (muerte prematura).

Los datos más recientes de incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer en España han sido analizados por GLOBOCAN 2018 (2) y en esencia no difieren mucho de los publicados previamente en el “informe SEOM” (Sociedad Española de Oncología Médica de 2018 (3) y de los datos ofrecidos por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (4) (5). En el año 2019, la SEOM ha actualizado estos datos (6)

Según GLOBOCAN 2018 la incidencia estimada de cáncer en España en 2018 fue de 270.363 nuevos casos. Como se ve en la Tabla 3 las 5 causas más frecuentes fueron el cáncer colorrectal, el de mama, próstata, pulmón y vejiga. El 42% de los casos se presentó en la mujer (mama, colorrectal, útero, pulmón, y vejiga) y el 68% en los varones (próstata, colorrectal, pulmón, vejiga y estómago). El incremento producido si se compara con los datos de 2015 es del 12% (6).

Tabla 3. Incidencia total de cáncer en España durante 2018 y desagregada por los tumores más frecuentes de acuerdo a GLOBOCAN 2018

| | |
|---------------------------|----------------------|
| Total Incidencia Año 2018 | 270.363 nuevos casos |
| Tumores Más Frecuentes | |
| Cáncer Colorrectal | 37.172 casos (13,7%) |
| Cáncer de Mama | 32.825 casos (12,1%) |
| Cáncer de Próstata | 31.728 casos (11,7%) |
| Cáncer de Pulmón | 27.351 casos (10,1%) |
| Cáncer de Vejiga | 18.268 casos (6,8%) |

Estos números pueden no obstante estar subestimados ya que la recogida de datos relacionados con la incidencia de cáncer en España se lleva a cabo a través de los registros existentes y estos no abarcan más allá del 17% de la población. Por lo tanto son datos que se extrapolan desde una muestra claramente insuficiente. Los registros existentes en España son los de: Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Gerona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza. Ciudades tan grandes como Barcelona o Madrid no están recogidos en esos datos de registros de tumores, por lo que hay ser cautelosos con la interpretación de la incidencia. Esto contrasta enormemente con lo que ocurre en otros países europeos, fundamentalmente países nórdicos y países anglosajones, donde llegan a tener el 100% de registro de los pacientes con cáncer. De todo esto se deduce que evidentemente en España los registros de cáncer son un área de mejora absolutamente crítica para los programas de planificación asistencial.

En relación a la **mortalidad**, los datos son más sólidos, ya que han sido elaborados a partir de los certificados de defunciones por el INE y son por tanto bastante exactos. Según GLOBOCAN 2018 (Tabla 4) el número total de defunciones en España por cáncer fue de 113.584 casos, siendo las principales causas de muerte, el de pulmón, colorrectal, páncreas, mama y próstata. La relación incidencia/mortalidad es del 42 %. La disminución de la mortalidad producida por cáncer en los últimos años, a pesar del aumento de la incidencia, se debe en gran medida a una prevención primaria, cribado, diagnóstico precoz y tratamientos más eficaces. Es preciso subrayar que de entre todas las causas que producen el cáncer, al menos un tercio son evitables (exposición a factores de riesgo, tabaco, infecciones, alcohol, obesidad, sedentarismo y dieta inadecuada). A ellas hay que añadir el envejecimiento y la herencia.

Tabla 4. Mortalidad total de cáncer en España durante 2018 y desagregada por los tumores más frecuentes de acuerdo a GLOBOCAN 2018

| | |
|------------------------------|-------------------------|
| Total Mortalidad Año 2018 | 113.584 casos |
| Tumores Más Frecuentes | |
| Cáncer de Pulmón | 22.896 casos (21,6%) |
| Cáncer Colorrectal | 16.577 casos (15,6%) |
| Cáncer de Páncreas | 7.279 casos (6,87%) |
| Cáncer de Mama | 6.421 casos (6,06%) |
| Cáncer de Próstata | 5.793 casos (5,47%) |

Otro punto de interés es el relacionado con la **prevalencia**, o número de pacientes diagnosticados de tumor que continúan vivos a los 5 años del diagnóstico, que según los datos de GLOBOCAN 2018 fueron 772.853 casos. Dada la debilidad de los datos de incidencia pudiera ocurrir que la cifra de prevalencia sea mayor. De acuerdo a la SEOM la mayor prevalencia a 5 años se produce en el cáncer de mama (128.928 casos), cáncer de próstata (106.941 casos), cáncer colorrectal (105.714 casos), cáncer de vejiga (59.019 casos) y cáncer de pulmón (28.833 casos).

VALORACIÓN DE LA INCAPACIDAD POR CÁNCER

En un estudio reciente hemos señalado por primera vez en España la incapacidad que produce el cáncer (7). Para ello se han obtenido datos de incapacidad temporal y permanente utilizando fuentes provenientes fundamentalmente del INSS y de las mutuas colaboradoras; así como también de las pensiones contributivas. En lo que se refiere a la incapacidad temporal como consecuencia del cáncer, en España se producen 38.343 casos al año y eso significa el 4.5% de todas las incapacidades temporales en el Sistema Nacional de Salud. En este estudio no se recogen los del sector privado que tienen ciertamente una magnitud, pero cuyas fuentes no son suficientemente fidedignas para poderlos integrar. En lo que se refiere a la incapacidad permanente o pensiones contributivas, el cáncer genera al cabo del año 95.866 casos, lo que supone el 10% de todas las pensiones contributivas que son consecuencia de una incapacidad (Tabla 5).

Tabla 5. Incapacidad temporal y permanente en España producida por el cáncer de acuerdo a Badía (6)

| INCAPACIDAD POR CÁNCER (Datos del INSS) | Altas |
|--|----------------|
| Temporal | 38.343 (4.5%) |
| Permanente (pensiones contributivas) | 95.866 (10.1%) |

COSTES POR EL CÁNCER

Los datos de los costes por cáncer son de enorme importancia y hasta la fecha solo se disponía de datos parciales y limitados. El estudio que hemos realizado (7) analiza tanto los costes directos como los indirectos producidos por el cáncer en España.

Los **costes directos**, están referidos al Sistema Nacional de Salud, y suman un total de 4.818 millones € (según datos de 2015); de los cuales 2.797 millones € corresponden a gastos hospitalarios; 1.717 millones € a fármacos antineoplásicos; y 304 millones € a la asistencia primaria (Tabla 6). Para su análisis se tuvo en cuenta el uso de recursos del SNS, el conjunto mínimo básico de datos (CMBD), los grupos relacionados de enfermedades (GRD), los datos de la Dirección General de Cartera Básica y Farmacia del SNS del año 2016, la base de datos clínicos de atención primaria (BDCAP) y los datos de 3 CCAA sobre visitas a atención primaria.

Tabla 6. Costes Directos e Indirectos generados por el cáncer de acuerdo a Badía (6)

| COSTES DIRECTOS | |
|--------------------------|-----------------|
| Hospitalarios | 2.797 M€ |
| Fármacos Antineoplásicos | 1.717 M€ |
| Atención Primaria | 304 M€ |
| TOTAL | 4.818 M€ |
| COSTES INDIRECTOS | |
| Muerte Prematura | 125 M€ |
| Incapacidad temporal | 222 M€ |
| Incapacidad permanente | 292 M€ |
| TOTAL | 639 M€ |
| COSTES TOTALES | 5.457 M€ |

En lo que se refiere a **costes indirectos**, se analizó el impacto de las muertes prematuras, de la incapacidad temporal, y de la incapacidad permanente. Para su análisis se tuvo en cuenta la pérdida de productividad, los datos del INE de 2015 y del INSS referentes a la estadística de defunciones, la encuesta de población activa, y la encuesta cuatrienal de estructura social. El método utilizado fue el de fricción, que tiene en cuenta el tiempo hasta que el trabajador es sustituido. Su valoración final alcanzó los 639 millones €.

En total, la suma de los costes directos e indirectos fue de 5.457 M€, o lo que es lo mismo el 8.3% del Gasto Sanitario Público o el 0.51% del PIB Español.

Adicionalmente a los costos anteriores es preciso sumar lo que se llaman **costes de cuidado informal**, es decir aquello de lo que no se ocupa el SNS. Son los cuidados en definitiva no profesionales y no remunerados, pero que conllevan unos gastos a la familia para cuidar a una persona. Los costes de cuidado informal se han extraído de la publicación de Luengo-Fernández de 2013 (8), según el cual, representan 1.710 millones €. La AECC (9) se ha ocupado de este problema, y ha llamado la atención sobre lo que esto supone para aquellas personas que se encuentran en situación de desprotección, especialmente los parados y los autónomos que tienen que dejar de trabajar.

En definitiva de acuerdo a nuestro estudio (7) el **coste total del cáncer en España** del SNS es de 7.168 millones de euros (incluye los costes directos, los costes indirectos y los costes de cuidado informal). Probablemente son costes subestimados ya que a lo anterior habría que añadirle los costes intangibles o años de vida ajustados por discapacidad que no han sido tenidos en cuenta en este análisis (DALYs). En suma que el 10% del gasto sanitario público corresponde al cáncer lo que se traduce en un 0.66% del PIB español. Todos estos datos, aunque fríos, demuestran el alto impacto económico y social que tiene el cáncer (Tabla 7).

Tabla 7. Coste Total producido por el cáncer en España según Badía (6)

| | |
|-------------------------------------|-----------------|
| Costes Directos + Costes Indirectos | 5.457 M€ |
| Costes de Cuidado Informal | 1.710 M€ |
| COSTE TOTAL | 7.168 M€ |
| % del Gasto Sanitario | 10% |
| % del PIB | 0,66% |

COMPARATIVA DE LOS RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA AL CÁNCER EN ESPAÑA RESPECTO A OTROS PAÍSES

Conocer los resultados de supervivencia en cáncer en España y compararlos con otros países, es una obligación lógica, y permite posicionarnos respecto a los países de nuestro entorno y en relación con aquellos que presentan las mejores cifras. Los datos de la "American Cancer Society" (ACS) publicados en el 2018 (10) y referido al periodo 2007-2015, reflejan una supervivencia global (SG) a los 5 años en EEUU del 67%, mien-

tras que en España es del 55% de acuerdo a EUROCARE-5 (2015), del 58% según GLOBOCAN (2018) y del 53% según el informe SEOM 2019 (6). Por lo tanto, la primera conclusión es que la SG a 5 años es más baja en España que la que se produce en EEUU. En cuanto a Europa, el estudio EUROCARE-5 (11) (12) analizó en 5 tumores la SG a 5 años en los distintos países europeos. Aquí se aprecia que España se encuentra en la media europea, pero cuando nos comparamos con aquellos países de Europa que tienen los mejores resultados, se observan diferencias evidentes con los obtenidos en nuestro país. Por tanto son resultados peores en relación a los de los mejores países europeos y respecto a los datos de cada uno de esos tumores en EEUU, con diferencias, por ejemplo, que llegan a ser del 14.3% en negativo en el cáncer de próstata (Tabla 8). Se trata de una alerta que habrá que confirmar en el estudio EUROCARE-6 próximo a aparecer, pero que indudablemente pone el foco en que hay cosas que se pueden mejorar.

CALIDAD DEL SISTEMA SANITARIO EN ESPAÑA

Es fácil encontrar a nivel político y a nivel profesional comentarios que subrayan que tenemos una extraordinaria sanidad pública; de las mejores del mundo. Veamos los datos. El “ranking del 2016”, publicado en “The Lancet” en mayo de 2018, (14) muestra que la sanidad española ya no es de las diez mejores del mundo, habiendo caído al puesto 19. Este estudio mide la calidad del sistema sanitario en 195 países y para ello analiza y compara 32 causas por las que la muerte no se debería haber producido con una atención adecuada; muertes que podrían haberse ahorrado. Para hacer el estudio se extrajeron los datos que provienen de las cifras de incidencia y mortalidad de cada uno de los países. Este “Quality Index” (HAQ Index), sitúa a España con 97 puntos (sobre un máximo de 100). Llama la atención que globalmente estamos mejor que Canadá y EEUU pero que hemos empeorado respecto

Tabla 8. Supervivencia global a 5 años en diferentes tumores y su comparativa respecto a Europa (estudio Eurocare-5) y Estados Unidos (American Cancer Society)

| SG 5 años | Mama | Colorrectal | Pulmón | Próstata | Melanoma |
|----------------------------|-------|-------------|--------|----------|----------|
| España | 82,8% | 57,1% | 10,7% | 84,7% | 84,6% |
| Eurocare-5 media | 81,8% | 57% | 13% | 83,4% | 83,2% |
| Eurocare-5 mejor resultado | 86,1% | 61,4% | 15,3% | 89,4% | 90,4% |
| USA SEER | 91% | 66% | 20% | 99% | 94% |

Adicionalmente en 2018 se han publicado los resultados del estudio CONCORD 3 (13), donde se hace un análisis comparativo de supervivencia a 5 años entre países a nivel mundial. En este caso se pueden observar, diferencias negativas entre España y el mejor país referente. Así en cáncer de próstata hay una diferencia del 8.7% frente a Puerto Rico, en melanoma de un 6.8% respecto a Suiza, en cáncer de mama de un 5% con EEUU, en el tumor cerebral infantil 13.6% respecto a Suecia, en cáncer de cérvix 12.8% con Corea del Sur, cáncer de colon 8.6% con Corea del Sur, cáncer de recto 11.6% con Corea del Sur, cáncer de estómago 41.3% con Corea del Sur, cáncer de hígado 10.6% con Taiwán, cáncer de pulmón 19.4% con Japón, cáncer de esófago 2.3% con Japón y cáncer de páncreas 4.3% con Australia.

Por todo ello, uno de los grandes objetivos de la política en cáncer es mejorar los resultados. Ya hemos dicho que en España tenemos en cáncer una supervivencia a cinco años del 58% (GLOBOCAN 2018), y que esta es mejorable, por lo que se debe hacer el esfuerzo necesario para conseguir aumentar la supervivencia global de la enfermedad.

a años anteriores. ¿Pero por qué hemos caído? ¿Por qué hemos pasado de estar entre los 10 mejores al puesto 19? Es interesante señalar que la menor puntuación está en relación sobre todo con el cáncer, con muertes que se podrían haber ahorrado con una mejor atención. Algunas llaman la atención: como las producidas por el cáncer de piel, cáncer de mama, cáncer de cérvix, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer de testículo, linfomas, leucemias, etc. De ser reales los datos, son indudablemente de alarma y los responsables de la asistencia sanitaria tienen que reflexionar sobre ellos.

DESIGUALDAD GEOGRÁFICA DE LA MORTALIDAD

Otro problema que se suma a los anteriores se refiere a la **desigualdad geográfica en España**, en relación a la mortalidad. En un estudio del Instituto Carlos III publicado en 2018 (15), se analiza el mapa de mortalidad de España distribuido por CCAA. En este atlas se

observan datos intrigantes, como que el cáncer de estómago y el cáncer de pulmón presentan una distribución geográfica realmente llamativa y curiosa, lo que debería obligar a analizar cuidadosamente cuales son las causas por las que se produce esta desigualdad. Se puede especular sobre si estas diferencias son fruto de una recogida de datos desigual o si verdaderamente son debidos a causas medioambientales o de hábitos distintas. Vale la pena analizar este problema para poder establecer políticas correctoras.

PUNTO DE VISTA DE LOS PACIENTES EN RELACIÓN A LA CALIDAD ASISTENCIAL

Pero no solo importa la cantidad de vida sino también la calidad. Es un tema de una enorme complejidad ya que habitualmente ésta última ni se mide ni se evalúa, y como consecuencia es difícil establecer políticas correctoras. Unido a la calidad se encuentra la satisfacción del paciente, otro punto absolutamente crítico y que está muy ligado a la equidad en el acceso y en los resultados.

El estudio “EuroHealth Consumer Index 2017” (16) analizó el punto de vista de los pacientes sobre la calidad asistencial, a través 974 asociaciones de pacientes. Este estudio ha mostrado que la sanidad española debe mejorar en tiempos de espera y en tiempos para la financiación de los nuevos medicamentos, señalando que España no está entre los países más privilegiados, lo que supone una llamada de atención. Concretamente en relación al cáncer, la accesibilidad al tratamiento no es óptima si se tiene en cuenta tanto la cirugía, como la radioterapia y la quimioterapia. Sobre este tema ha habido advertencias reiterativas por parte de la SEOM o la Fundación ECO que han puesto de manifiesto que los pacientes españoles tienen dificultad de acceso a los nuevos fármacos y a las nuevas tecnologías en relación a los países más desarrollados. Un ejemplo es la aprobación de nuevos fármacos en la que se producen retrasos no siempre justificados. Un primer retraso en el acceso a los nuevos fármacos ya lo encontramos entre el momento de su aprobación por la FDA (siempre por delante) y la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA); un segundo retraso en relación a Europa, se encuentra en la aprobación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de España; y un tercer retraso en la toma de decisiones sobre la financiación que en España es dependiente de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Todo ello lleva muchas a veces un tiempo de aprobación cercano a los dos años, a lo que hay que añadir las limitaciones que pueden generarse en algunas CCAA y en los propios hospitales. En fin una dilación inasumible para los pacientes con cáncer. Entre las causas de estos retrasos se encuentra la financiación y el alto costo de los medicamentos de innovación, tema que debe ser afrontado con transparencia y con nuevas fórmulas económicas que permitan la llegada a los pacientes de manera inmediata de los fármacos considerados como disruptivos, es decir con resultados que cambian la historia natural de una enfermedad. La situación no es mucho mejor en el sis-

tema privado de aseguradoras, donde muchas pólizas no cubren fármacos aprobados que tienen un alto impacto económico, de modo que el paciente se los tiene que costear o acudir al sistema público.

LOS GRANDES RETOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Sin duda alguna el mayor reto que hay que plantearse en cáncer es el aumento de la supervivencia. Ya hemos dicho que en España la supervivencia global a 5 años es del 58% (GLOBOCAN 2018), y que aún hay techo para la mejora en relación con los países del mundo que presentan unas mayores tasas de supervivencia. Concretamente en EEUU esta tasa es del 69% y no hay razón alguna que impida que en nuestro país no podamos conseguirla. El segundo reto es lograr que en aquellos tumores que presentan tasas de supervivencia discretas o mediocres se den pasos en el conocimiento y en la innovación que mejoren los resultados actuales.

A continuación analizamos algunas variables que son determinantes para conseguir estos progresos, pero no podemos olvidar que una gran parte de la solución es la prevención primaria y secundaria. El cribado se ha asentado en tumores como el cáncer de mama, cáncer de colon, o próstata, pero este progreso es escaso y se precisa su extensión a otros tumores.

La desigualdad en las oportunidades frente a un cribado, un diagnóstico o un tratamiento del cáncer es sin duda una de las grandes losas con las que se enfrenta la medicina moderna. Dado que la salud es un derecho, el Estado y las CCAA tienen la obligación de procurar equidad y calidad dentro del SNS evitando la variabilidad injustificada.

Decía William Osler (1849-1919) en su libro “The Practice of Medicine” que “si no fuera por la gran variabilidad entre individuos, la medicina bien podría ser una ciencia y no un arte”. En este contexto cabe subrayar que la variabilidad en sí no es mala siempre y cuando esté ajustada a “lex artis” y que además sea inevitable, es decir razonable. Lo anterior implica que la actuación médica debe ajustarse a las guías, vías, protocolos, informes de expertos, cultura local, y experiencia. El gran problema de la variabilidad es cuando se genera desigualdad y se comprometen los resultados, por que eso altera la equidad, la calidad y la sostenibilidad. En definitiva aparece la ineficiencia. De acuerdo a Kennedy (17) la variabilidad se define como “pacientes que con similares diagnósticos, pronóstico y datos demográficos, reciben diferentes cuidados dependiendo de cuándo, dónde y por quién son tratados, a pesar de existir documentos que avalan la mejor práctica”.

La variabilidad de la práctica clínica podría estar justificada en algunos casos, pero en otros muchos traduce una mala praxis. Esto tiene una serie de derivadas que deben ser objeto de análisis. La primera se refiere a la organización de la práctica clínica, que en cáncer es con cierta frecuencia deficiente, por lo que puede ser mejorable. Lo anterior implica tener cir-

cuitos prioritarios para los pacientes con cáncer con vías específicas que sean similares a lo largo del Estado Español. En este aspecto la desigualdad actual no solo es visible entre las diferentes CCAA sino también dentro de cada una de ellas. En este contexto el trabajo en red debe ser una prioridad, con centros de referencia para las patologías más complejas o para los casos más raros.

Por todo ello es preciso asegurar la igualdad en el acceso al cribado, diagnóstico y tratamiento estándar, pero también en el acceso a la innovación clínica y tecnológica. Lamentablemente en el momento actual ninguno de estos aspectos se miden, lo que equivale a decir que no hay datos fehacientes, y esto es sumamente crítico. Otro tanto puede decirse de la calidad, sobre la que no hay datos ni tampoco se mide. Hoy no tenemos datos sobre resultados, lo que implica que desconocemos las cifras de complicaciones, supervivencias, costes, etc, entre los hospitales y las diferentes CCAA. Sin estos datos es difícil establecer una política que garantice la sostenibilidad del sistema. Por lo tanto es preciso medir y evaluar.

ESTRATEGIAS A DESARROLLAR EN CÁNCER

Para mejorar los resultados en cáncer hay muchas estrategias a desarrollar que no queremos dejar de mencionar aquí, aunque el contexto de la publicación no permita sino ponerlas encima del tapete si bien sea someramente. Estas estrategias deben estar basadas en políticas de innovación a diferentes niveles, y de entre ellas conviene resaltar las siguientes.

1. Un mejor *conocimiento* del cáncer: esta *Innovación* con mayúsculas es absolutamente esencial, y valga como ejemplo el impulso que la biología molecular ha generado en el desarrollo de nuevos fármacos.
2. *Innovación en medicamentos*, con una política de desarrollo de fármacos, y ensayos clínicos, en el que se garantice no solo la participación de la industria farmacéutica, sino también las de tipo académico especialmente a través de los grupos cooperativos.
3. Acceso a las *nuevas tecnologías en diagnóstico y tratamiento* donde se deberá invertir más y aumentar el trabajo en red.
4. Una *medicina de precisión* al alcance de todos con acceso universal a la determinación de los biomarcadores.
5. Se debe trabajar en disponer de unas *estructuras de oncología* que permitan una *medicina traslacional*, lo que cada vez es más capital y más importante. Probablemente la medicina traslacional es el modelo de negocio en relación al tratamiento de los pacientes con cáncer que puede cambiar más ya que cada vez hay más tecnología que tendremos que desarrollar en los hospitales. En este aspecto hay que evitar que exista una separación entre la investigación y la asistencia, ya que en cáncer no existen líneas rojas.

6. Existe otro gran campo relacionado con lo anterior que es la *organización y la gestión* dado que en la medicina moderna estos aspectos son absolutamente esenciales. No comprometerse con estos aspectos traduciría una falta de ética en la medicina social que vivimos.
7. Por otro lado los resultados en salud están indudablemente ligados, de ahí su importancia, a los *sistemas de información*. Estos sistemas están caducos en el momento actual, no solo porque tecnológicamente son mejorables, sino porque además deben incluir los conocidos como "*big data*", que a través de millones de datos pueden cambiar el modo y manera en que hacemos la medicina incorporando los datos del mundo real ("*Real World Data*").
8. También hay que implementar los *circuitos preferentes* para los pacientes con cáncer. Hay que conocer desde que entra una persona en el hospital hasta que llega al tratamiento y saber cuáles son los *puntos críticos* que se están produciendo en este aspecto. Además es preciso integrar en este circuito a la atención primaria, que consideramos básica para los programas de cribado, diagnóstico precoz, planificación terapéutica y seguimiento.
9. Otro aspecto fundamental es establecer una política de *calidad de vida y de satisfacción del paciente* mencionada anteriormente.
10. Dentro de la política de innovación son aspectos básicos a considerar la *sostenibilidad*, el *desarrollo* y la *formación profesional*.
11. En cuanto a la política de *cribado* es preciso resaltar que existen diferencias llamativas entre las diferentes CCAA. Un ejemplo es el cáncer de colon, en algunas prácticamente sin desarrollo y en otras al 100%.
12. No se debe olvidar la *prevención primaria*, que a través de las modificaciones del estilo de vida, puede conseguir hasta una disminución del 30% en la incidencia del cáncer. Esta política es sin duda alguna la más barata y la más eficaz.

PLAN DE ACCIÓN

Para resolver los problemas anteriormente planteados se debe pasar a la acción. En innovación hay que intentar planificar y ejecutar estas estrategias, desarrollando un modelo de planificación de todos los puntos comentados anteriormente, y llevando a cabo en cada uno de ellos: un análisis de situación; una exposición de los puntos críticos; ver las acciones que se deberían desarrollar; cuáles son las barreras que están impidiendo que las cosas no se estén implementando de manera adecuada; copiar aquellos ejemplos de buenas prácticas; establecer siempre un plan de viabilidad; y desde luego una financiación finalista específica. Este plan de acción debe ser un compromiso global e involucrar a los políticos, gestores sanitarios, y profesionales, y tendría que desarrollarse en el marco del Plan de Cáncer a nivel del Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad.

EJEMPLOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

No queremos dejar de mencionar aquellas iniciativas que en el momento actual están llevando a cabo diversas instituciones para mejorar la práctica clínica en cáncer y que podemos considerar como ejemplos de buena práctica clínica. A continuación se citan algunos de ellos.

El programa “Oncoevalúa” desarrollado por la SEOM está orientado a tres tumores: cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de colon; y donde se está trabajando en indicadores, con el objetivo de medir y comparar resultados en salud de una forma estandarizada. Este proyecto permitirá tener datos encima de la mesa y poder por tanto hacer una evaluación de resultados entre hospitales y CCAA.

Otro ejemplo es el trabajo que está llevando a cabo la Fundación ECO a través de las certificaciones de calidad, haciendo una simbiosis con ASCO mediante los programas de calidad de tipo “QOPI”. Igualmente las “Guías de Práctica Clínica NCCN” en su edición europea (España); las cuales son únicas al ser guías de adaptación y no guías de traducción, por lo que son absolutamente fundamentales.

También debe ser destacada la “Ponencia de estudio sobre Genómica del Senado de 2018” donde puede haber resultados muy interesantes. En ella se hablará de medicina de precisión, de genómica, de cómo debe ser la organización, el acceso y la sostenibilidad. Han participado 50 expertos incluyendo varios oncólogos médicos, investigadores básicos, epidemiólogos, juristas y miembros de partidos políticos. Próximamente tendremos el informe correspondiente y conoceremos cuales son las propuestas a desarrollar.

Otra estrategia institucional es el llamado “Plan de Cáncer” (Estrategia en Cáncer del SNS) que se gestó en el año 2003. Fue un esfuerzo sin precedentes y hubo un consenso absoluto de todas las CC.AA, de todos los profesionales y sociedades científicas, con alabanzas importantes de agentes externos que intervinieron. Sin embargo el Plan de Cáncer ha tenido un déficit de implantación y de implementación motivado en parte por la falta de un presupuesto finalista y por otro lado por la configuración del Estado Español con las transferencias sanitarias a la CCAA. Es responsabilidad del Consejo Interterritorial recuperarlo y conseguir que económicamente esté dotado como ocurre con el Plan Inglés o el Francés.

También se han hecho esfuerzos importantes en el desarrollo de plataformas moleculares orientadas a una medicina de precisión, con el objetivo de llegar a todos los rincones de España para el beneficio del paciente. Ha sido un esfuerzo muy importante liderado por los profesionales, con la ayuda de la industria farmacéutica; y es hora que el sistema público se haga cargo de ellas. Lo que no cabe duda es que debería ser algo más organizado, como lo es por ejemplo en el sistema francés a través de las denominadas “*canceropôles*” que implementó la determinación de biomarcadores en Francia, garantizando el acceso y disponibilidad, siempre con una certificación de calidad. Es una iniciativa a imitar. Lo que es indudable es que estos biomarcadores deben estar en la cartera de servicios del SNS.

Otro programa de gran interés es la investigación biomédica oncológica en red a través de “CIBERONC” (área temática de cáncer del Instituto Carlos III), que hace que los centros puedan intercomunicarse y trabajar juntos, y a la par desarrollar proyectos de investigación traslacionales. Lamentablemente la baja financiación hace que estos programas tengan sus limitaciones no solo en los proyectos que se llevan a cabo sino también en el número de centros que participan, pero en cualquier caso es una iniciativa del mayor interés.

Por último, hay iniciativas de foros de reflexión que son paradigmáticos y que deben ser potenciados. Ejemplo de ello son la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANM), la SEOM y la Fundación ECO donde se debaten los temas más candentes relacionados con la carga del cáncer en España.

CONCLUSIONES

El cáncer en España es hoy en día un reto mayor, ya que se trata de un problema importante y frecuente. Para dar una respuesta adecuada existen una gran cantidad de áreas de mejora y que en esencia se resumen en las siguientes: 1) prevención primaria y diagnóstico precoz, 2) calidad y satisfacción de los pacientes, 3) asistencia integral con verdaderos circuitos para pacientes y garantía de acceso al cribado, diagnóstico y tratamiento, 4) organización y gestión, 5) sistemas de información, 6) investigación clínica y traslacional. Por último y para desarrollar todas las áreas mencionadas es preciso que exista una financiación adecuada, por lo que debe haber una partida estatal presupuestada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. 2018. <https://www.ine.es>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6):394-424.
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España (2018). <https://seom.org/seomscms/images/stories/recursos/>
4. Red Española de Registros de Cáncer. Estimaciones de la incidencia y supervivencia del cáncer en España y situación en Europa (2017). <http://redecam.org/es/>. 2017.
5. Galceran J, Amejide A, Carulla M et al. REDECAN 2015. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017; 19 (7): 799-825.
6. Las cifras de cáncer en España 2019. Día mundial del cáncer. SEOM. <http://seom.org/dmcan-cer/las-cifras-de-cancer-en-espana-2019/>
7. Badia X, Tort M, Manganelli AG, Camps C, Díaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2019; 21(6): 729-734.

8. Luengo-Fernández R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol* 2013 ; 14(12): 1165-1174.
9. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Observatorio de cáncer 2018. <http://observatorio.aecc.es>.
10. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2018. <https://www.cancer.org/.../cancer-facts-and-statistics/cancer-facts-figure>
11. Minicozzi P, Otter R, Primic-Žakelj M, Francisci S. Survival of cancer patients in Europe, 1999–2007: The EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015 ; 51(15): 2099-2268.
12. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15(1): 23-34.
13. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V et al. CONCORD working Group: Global surveillance of trends in cancer survival 2000-2014 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018 ,17; 391: 1023-1075.
14. GBD healthcare access and quality collaborators. Ranking del 2016. Measuring performance on the healthcare access and quality index for 195 countries and territories and selected subnational locations: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2018; 391: 2236-2271.
15. López-Abente G. Mapa de Mortalidad de España (1989-2008). Centro Nacional de Epidemiología. Atlas 2018.
16. EuroHealth Consumer Index 2017. <https://health-powerhouse.com/media...2017/EHCI-report.p>
17. Kennedy P. Clinical practice variation. *Med J Aust* 2010 , 18; 193(8 Supl): S97-99.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Díaz-Rubio E.

La carga del cáncer en España

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 25–33

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev06

LA RADIÓMICA Y LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS OBSERVACIONALES CON DATOS RETROSPECTIVOS

RADIOMICS AND IMAGING BIOMARKERS IN OBSERVATIONAL CLINICAL STUDIES WITH RETROSPECTIVE DATA

Luis Martí-Bonmatí

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Radiología

Palabras clave:

Biomarcadores de Imagen;
Biobancos de Imágenes;
Macrodatos;
Estudios Retrospectivos Observacionales;
Inteligencia Artificial.

Keywords:

Imaging Biomarkers;
Imaging Biobanks;
Big Data;
Retrospective
Observational Studies;
Artificial Intelligence.

Resumen

Mi objetivo es analizar desde una aproximación crítica los niveles de evidencia y los grados de recomendación más aceptados en la actualidad por la comunidad científica médica, evaluando críticamente el concepto de verdad en medicina y su incertidumbre. Tras ello, se analizará el papel de la radiómica y los biomarcadores de imagen como la aproximación científica de la imagen a la Medicina Personalizada, poniendo en valor los estudios observacionales con datos digitales *in silico* con biobancos de imágenes médicas para generar evidencia en el mundo real (*Real World Data* -RWD, *Real World Evidence* -RWE). Finalmente, se establecerá una propuesta metodológica para obtener la mejor inferencia de los datos observacionales asistenciales.

Esta propuesta incide en el desarrollo de estudios clínicos observacionales *in-silico*, obtenidos de forma disociada a los pacientes. Estos estudios utilizan repositorios bien estructurados para poder generar resultados de alta calidad para el sistema sanitario. Estos datos del mundo real (RWD) permiten, al ser analizados como ensayos clínicos experimentales con cohortes virtuales, obtener inferencias con un alto grado de evidencia (RWE) si se controla la calidad de los datos, las variables de confusión y los sesgos metodológicos. Esta evidencia puede ser más reproducible y fiable, más generalizada y universal, y sobre aspectos también más relevantes para los sistemas sanitarios.

La utilización de una gran cantidad de información (macrodatos, RWD, informes estructurados) y la capacidad del procesamiento computacional (radiómica y biomarcadores de imagen, *Deep Learning*) minimizará el problema del submuestreo, la heterogeneidad de la muestra y la variabilidad asociada a la falta de una estandarización de las imágenes. La Inteligencia Artificial ayudará en la evaluación crítica de los niveles de evidencia y los grados de recomendación, la verdad y su incertidumbre, la implementación de estudios observacionales *in-silico* con biobancos de imágenes médicas, y la obtención de la mejor inferencia con estos diseños.

Abstract

My objective is to analyze, from a critical approach, the levels of evidence and the recommendation degrees most actually accepted by the medical scientific community, with a critical evaluation of the concept of truth and its uncertainty. Then, I will analyze the role of radiomics and imaging biomarkers as the scientific approximation of Imaging to Personalized Medicine. The value of observational *in-silico* studies with imaging biobanks to generate evidence in the real world (*Real World Data* - RWD, *Real World Evidence* - RWE) will be highlighted. Finally, a methodological proposal will be established to obtain the best inference of the observational assistance data.

This proposal relates to the development of observational clinical studies with digital data (*in-silico*), obtained in a dissociated form from the patients. These studies use well-structured repositories to generate high quality data for the health system. The Real-world data (RWD) allows, when analyzed as experimental clinical studies with virtual cohorts, to obtain inferences with a high degree of evidence (RWE) once data quality, confounding variables, and biases have been controlled. This evidence can be more reproducible and reliable, more generalized and universal, and also more relevant to health systems than standard prospective approaches.

The use of a large amount of information (data, RWD, structured reports) and the capacity of computational processing (radiomics, image biomarkers, *Deep Learning*) will minimize the problem of subsampling, sample heterogeneity, and data variability associated with the lack of standardization of images. Artificial Intelligence will assist in the critical evaluation of evidence levels and degrees of recommendation, truth and uncertainty, implementation of observational *in-silico* studies with imaging biobanks and obtaining the best inference with these designs.

Autor para la correspondencia

Luis Martí-Bonmatí
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: luis.marti@uv.es

INTRODUCCIÓN

Existen en Medicina muchas incertidumbres con respecto al mejor método científico que puede emplearse para generar evidencias asistenciales y al papel de la imagen médica en esta inferencia de relaciones causa-efecto.

El objetivo de este trabajo es analizar desde una aproximación crítica los niveles de evidencia y los grados de recomendación aceptados en la actualidad por la comunidad científica médica, evaluar críticamente el concepto de verdad en medicina y valorar su incertidumbre; reconocer el papel de la radiómica y los biomarcadores de imagen como aproximación científica de la imagen a la Medicina Personalizada; poner en valor los estudios observacionales in-silico con biobancos de imágenes médicas para generar evidencia a partir de datos provenientes del mundo real (*Real World Data* -RWD, *Real World Evidence* -RWE) frente a los datos investigación (*Research Controlled Data*, RCD); y establecer una propuesta metodológica para obtener la mejor inferencia de los datos observacionales asistenciales.

Para ello tomaremos como ejemplo final el proyecto PRIMAGE (*Research and Innovation Action* -RIA del programa Horizon 2020) del que somos coordinadores. Este proyecto realiza un análisis avanzado de eficiencia *in-silico* (computacional y multiescala) sobre un repositorio de macrodatos digitales (base de datos centralizada) para generar inferencias clínicas como modelos estimativos basados en estadística multivariante e inteligencia artificial para la ayuda a la toma de decisión (*Clinical Decision Support System* -CDSS) en cáncer pediátrico.

NIVELES DE EVIDENCIA Y DISEÑO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS

Las recomendaciones para establecer el valor de la evidencia y la potencia de la recomendación no están estandarizadas, aunque todas las clasificaciones existentes comparten propuestas muy similares. Un sistema sencillo y eficaz para determinar los niveles de evidencia, siendo uno de los más utilizados, se basa en las recomendaciones establecidas por el grupo de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (1). En ellas se define el grado de conocimiento con el que podemos afirmar la validez de un contenido, es decir, si es verdadero; y su grado de incertidumbre, o sea, las dudas sobre la afirmación. Este sistema emplea tres categorías de evidencia, ajustadas a dos grados de recomendación. Como evidencia, clasifica como Alta (A) a los metanálisis, las revisiones sistemáticas y las conclusiones de ensayos clínicos múltiples y randomizados de alta calidad, estimando que sus términos no se modificarán con las publicaciones de nuevos estudios. Como evidencia Moderada (B) incluye las conclusiones de un ensayo clínico randomizado y los análisis de estudios múltiples no randomizados. Para esta evidencia de nivel B es posible que la publicación de nuevos estudios cambie la confianza en los beneficios y riesgos estimados. El nivel menor de evidencia es

el Bajo (C), obtenido con el análisis de estudios observacionales retrospectivos desde los registros de datos, y también de los estudios con series pequeñas o no-consecutivas. Sus estimaciones se consideran que son inciertas. No se considera como evidencia sostenible la obtenida de casos individuales, editoriales ni opinión de expertos. Vemos que en este sistema las conclusiones de estudios observacionales retrospectivos se consideran como Evidencia Baja. Para estos niveles de evidencia (A, B, C) se ajustan los dos grados de recomendación: muy necesaria o sólida (grado 1) cuando la afirmación está justificada por una sociedad, asociándose a “debe hacerse”; y neutra o débil (grado 2) cuando una sociedad sugiere su uso como “puede hacerse” (1).

Como vemos, los estudios observacionales retrospectivos no se consideran válidos para generar evidencia de nivel alto, ni siquiera moderado, cuando se pretende determinar la existencia de asociaciones causales entre exposiciones o presencia de determinadas características, como los atributos radiómicos y los parámetros dinámicos obtenidos de las imágenes, y las enfermedades o sus fenotipos de comportamiento concreto o expresión diferencial. Y se necesitan estos niveles altos de evidencia, asociados en general a metanálisis y revisiones sistemáticas de estudios prospectivos experimentales, sin o con grupo control, sin o con randomización, para asumir que la correlación observada implica la existencia de una relación de causalidad (Figura 1). Son precisamente los resultados de múltiples estudios prospectivos controlados y randomizados (*Randomized Clinical Trials*, RCT) los que presentan un nivel de evidencia mayor. Pero, cabe preguntarse si estos estudios RCT generan resultados universales, reproducibles, válidos en la práctica habitual y relevantes en el manejo práctico de los pacientes.

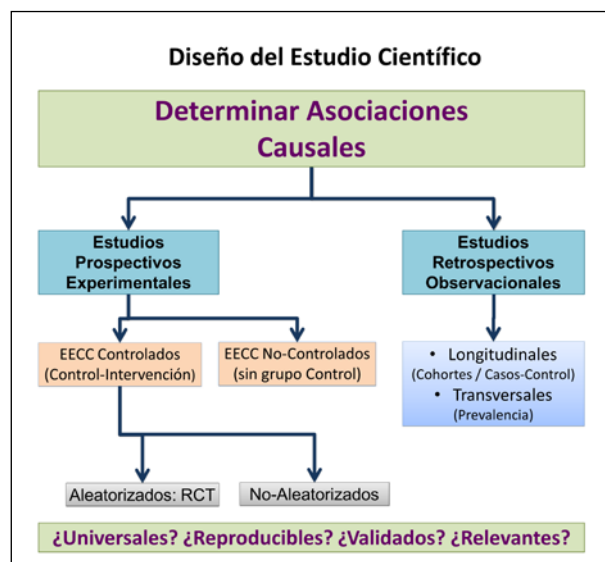


Figura 1. Diseños más frecuentemente utilizados en metodología científica médica. Para determinar asociaciones causales suelen emplearse estudios prospectivos experimentales, siendo los ensayos clínicos aleatorizados con caso-control los que se asocian a una mayor evidencia. Sin embargo, sus resultados pueden no ser universales, reproducibles, válidos ni relevantes en entornos asistenciales prácticos. Es por ello por lo que la vía de los estudios retrospectivos observacionales presenta numerosas ventajas.

LA CRISIS DE LA RELEVANCIA

La **crisis de la validez estadística** de los estudios publicados hasta 2005, señalada por Ioannidis (2), se solucionó en gran parte con un diseño metodológico más exhaustivo. Así, se indicaba que la probabilidad de que un resultado de investigación sea cierto depende de la potencia estadística del estudio, el control de los sesgos, el número de estudios diferentes con resultados similares, y la relación entre verdadero/falso. Un estudio es menos probable que sea cierto si la muestra es pequeña, los efectos de tamaño son pequeños, las variables son muchas, y la metodología es flexible (3). Estos problemas han llevado a implementar métodos estadísticos más rigurosos, con mejores aproximaciones al tamaño muestral necesario, minimizando la tasa de resultados falsos positivos (*false discovery rates*, FDR) y validando con series diferentes, preferentemente independientes (4). Parece pues imposible e inalcanzable conocer con exactitud la verdad absoluta en un estudio clínico. Sin embargo, una mayor potencia estadística con control del tamaño muestral y una ausencia de sesgos relevantes han mejorado la calidad de la inferencia causal en los estudios científicos en medicina. Además, pese a la existencia de diferencias estadísticas significativas, se ha hecho crítica la existencia de un impacto relevante en la práctica y el conocimiento médico para asumir un resultado como significativo.

A pesar de haber ajustado en gran medida estas consideraciones estadísticas, existe otro factor muy limitante para poder aplicar con seguridad los resultados de la investigación médica. Este otro aspecto se conoce como la **crisis de reproducibilidad** (5) y expresa que más del 70% de los investigadores que publican en Nature han intentado sin éxito reproducir estudios de otros autores; e incluso hasta un 50% han sido incapaces de reproducir sus propios estudios. Las publicaciones sobre estudios de replicación positivos son escasas y muchas revistas son reacias a publicar estos resultados negativos (5).

Aunque los factores como la presión por publicar y las publicaciones parciales o selectivas están detrás de esta falta de calidad, existen otros más profundos que debemos considerar aquí. Esta crisis está claramente relacionada con la heterogeneidad de las muestras analizadas. Cualquier población que se seleccione no es necesariamente representativa de la globalidad. Así, es preciso garantizar con la mayor seguridad posible que la muestra analizada y estudiada representa adecuadamente a la población general, es decir, al universo de posibilidades. Para ello debemos controlar tanto las variables relacionadas con la selección de los sujetos como la metodología de validación de los resultados obtenidos en una muestra totalmente independiente y con condiciones de observación diferentes.

Ambas crisis, la de validez estadística y la de reproducibilidad, están pues relacionadas con la calidad de la muestra analizada, su capacidad para representar a la población general, la potencia estadística de las diferencias, y la relevancia clínica de esas diferencias.

LA INFERENCIA CAUSAL: RETOS DE LA IMAGEN MÉDICA

Pretender que la medicina basada en la evidencia obligatoriamente requiera de estudios comparativos prospectivos y aleatorizados conduce a que muchas decisiones clínicas carezcan de una información pertinente. Aunque se estipula que los estudios prospectivos tienen un mayor nivel de evidencia que los retrospectivos, estos no siempre son posibles de establecer y su calidad puede incluso ser muy cuestionada.

En este sentido, tanto los estudios prospectivos, tipo Ensayos Clínicos, como los retrospectivos, especialmente los realizados con casos del mundo real (RWD), presentan sus ventajas pero también sus inconvenientes (6). La principal ventaja de los estudios prospectivos experimentales es el control y la homogeneidad de la muestra, con criterios de inclusión y de exclusión bien definidos desde el principio. Entre sus inconvenientes se incluyen el tamaño limitado de la muestra analizada, la no representatividad por los criterios de inclusión usualmente muy estrictos, su alto coste económico y, consecuentemente, la evidencia limitada al grupo seleccionado (sesgo de submuestreo). Por otro lado, los estudios retrospectivos con datos clínicos extraídos de condiciones de práctica habitual (RWD) presentan las ventajas de presentar a grandes grupos de población, incluyendo sujetos con otras comorbilidades como covariables, con una ventana de inclusión más amplia, un menor coste económico y una generación de evidencia más universal (RWE) (7). Los inconvenientes de construir evidencia con RWD se deben a la mayor heterogeneidad de los datos extraídos y la necesidad asociada de controlar la calidad de estos datos (8).

El desarrollo tecnológico asociado a la revolución digital en Medicina ha propiciado reevaluar el papel de los estudios retrospectivos observacionales, realizados en un entorno computacional *in-silico* sobre datos de los sistemas de salud obtenidos de registros de almacenamiento. Esta aproximación permite el análisis de una gran cantidad de información (macrodatos, *Big Data*), estructurada y agrupada con un concepto de cohortes virtuales, para poder así inferir asociaciones causales con la potencia estadística suficiente y libres de sesgos de relevancia (9).

Estos macrodatos empleados en los **estudios observacionales retrospectivos in-silico (EORIS)** se extraen de diversas fuentes desde las que se alimenta un repositorio centralizado de datos anonimizados con información relevante para poder extraer inferencias de causalidad con la mayor evidencia. Las principales fuentes de información representativas de RWD para construir EORIS son los registros de pacientes que han participado en Ensayos Clínicos (nacionales, internacionales), los registros de pacientes con enfermedades raras (p.ej. ORPHANET, el REEG de la enfermedad de Gaucher y el de SIOPEN con Neuroblastoma), los biobancos públicos (como la Red Nacional de Biobancos - RETICS), los datos gubernamentales sobre Sistemas de Información Radiológica (como el Informe Estructurado) y los existentes en las Historias Clínicas Informatizadas (*Electronic Health Records EHR, Hospital Information Systems HIS*) con sus repositorios de datos sanitarios. El principal objetivo de acudir a estas fuentes es recoger un volumen amplio (macrodatos), con la mayor completitud de in-

Informe Estructurado

- Informe Organizado: claridad y pertinencia. Texto libre.
- Informe Predefinido: plantillas y guías. Texto libre.
- Informe Estructurado: desplegables, preguntas y respuestas pactadas. BDD.
- Informe Estructurado Cuantitativo: biomarcadores, radiómica, gráficos.

- **Datos Clínicos:** es la justificación de la prueba y debe resumirse en sus aspectos más relevantes.

- **Técnica realizada:** protocolo empleado; debe incluir medio de contraste y efectos indeseados, problemas en la adquisición y fechas de estudios si hay comparativos.

- **Hallazgos:** describir lo anormal, hacer las comparaciones oportunas y mencionar lo normal relevante al juicio con el nivel de confianza alcanzado.

- **Conclusión:** resumen conciso de la enfermedad (detectar, localizar, gradar, estudiar, evaluar respuesta) y consejos-iniciativas del proceder diagnóstico.

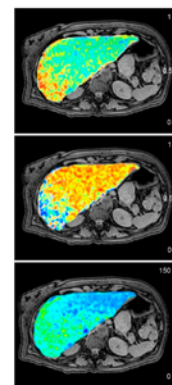


Figura 2. Tipos de informes estructurados. Desde los informes más utilizados, organizados y con plantillas de apoyo, aquellos que utilizan menús desplegables y asocian información cuantitativa generan constantemente datos reproducibles y completos, explotables, y cuantificables.

formación, adecuados para la hipótesis que se está analizando, organizados y estandarizados acorde a la práctica clínica habitual. Para que estos datos sean adecuados deben cribarse, asegurando su calidad y validez (*data curation*).

Una iniciativa importantísima para recoger datos de la práctica clínica habitual de forma que estén estandarizados, sean pertinentes, y permitan su explotación estadística es el Informe Estructurado (Figura 2). Estos documentos utilizan menús desplegables con preguntas y respuestas pactadas en un entorno multidisciplinario, con una base de datos asociada, y con capacidad de incorporar datos radiómicos y parámetros dinámicos extraídos de las imágenes como biomarcadores específicos del problema clínico para el que se han desarrollado, tanto en forma de valores como de imágenes paramétricas (10).

LA REALIDAD CLÍNICA Y SU INFERENCIA POR IMAGEN

Podemos consensuar que la verdad es el arte de evaluar críticamente el conocimiento establecido para entender con la mayor precisión los procesos biopatológicos y sus causalidades. El problema de aproximarnos con la imagen médica a inferir la verdad no está exento de múltiples fuentes de error, siendo pues multifactorial en sus sesgos. Así, la señal adquirida del vóxel en cada imagen es compleja, con múltiples componentes y propiedades, por lo que asumir que su magnitud representa una única variable es una simplificación excesiva. De este modo, un parénquima hepático de atenuación normal puede asociarse a esteatosis con sobrecarga de hierro simultánea ya que ambos factores modifican la señal de forma opuesta. La imagen tiene también covariables propias que introducen heterogeneidad a

los datos, tales como las diferencias en adquisición de imágenes y en el procesamiento de datos. En comparación con otros ámbitos bioanalíticos, tales como los análisis de sangre, la imagen médica es la modalidad de análisis que conlleva una mayor complejidad y variabilidad en la obtención de la muestra por los diferentes equipos y técnicas con las que se pueden obtener.

Por otro lado, existe una incapacidad de cualquier estudio observacional para detectar el espectro completo de la heterogeneidad biológica, ya que siempre es mayor este espectro que el submuestreo de pacientes y sujetos estudiados. Además, los resultados y objetivos finales tienen una alta variabilidad temporal, tanto en su expresión biológica determinada como en la situación clínica específica.

Estas incertidumbres en los EORIS, cuando se construyen para generar evidencia diagnóstica con la imagen computacional, deben controlarse para poder inferir resultados con niveles altos de evidencia. Los métodos analíticos de cuantificación radiológica deben cumplir con los requisitos críticos de tener consistencia conceptual, validar el rendimiento técnico (precisión y exactitud), y ser sensibles al rango de efectos asociados a un tratamiento, tanto a sus eventos adversos como a los resultados clínicos relevantes. Sin embargo, como hemos comentado, existe una alta heterogeneidad en la calidad de la imagen debida a las diferencias tecnológicas implementadas por los proveedores y los diferentes protocolos utilizados en distintos centros.

Por ello, debemos reconocer que en la práctica clínica la estandarización de las imágenes obtenidas para adecuar el análisis de los biomarcadores de imagen no es factible de forma universal (diferentes vendedores, distintas actualizaciones). Tal vez los enfoques basados en Inteligencia Artificial, principalmente las redes neuronales con-

volucionales profundas mediante técnicas más conocidas como *Deep Learning*, sean una manera disruptiva de cambiar esta tendencia, al hacer posible que estas redes complejas aprendan a controlar la heterogeneidad inherente a los datos de imagen. Es muy probable que la Inteligencia Artificial sea capaz de extraer datos, atributos y parámetros de las imágenes médicas, y de integrarlos en agrupaciones no supervisadas, incluso en entornos con mucha incertidumbre y variabilidad, mediante el reconocimiento de estas variaciones y la incorporación al análisis de los metadatos asociados.

LA RADIÓMICA Y LOS BIOMARCADORES DE IMAGEN EN LA MEDICINA PERSONALIZADA

La imagen médica ha contribuido notablemente al desarrollo de la medicina personalizada. En un principio, las diversas modalidades de imagen han contribuido en la detección, caracterización y estadiaje de numerosas lesiones y enfermedades. Con su utilización masiva, gran parte de los pacientes se benefician de esta precisión a la hora de definir si padecen una enfermedad, la localización de las lesiones y la estimación de la mejor aproximación terapéutica. Sin embargo, y pese a la gran resolución espacial obtenida en las imágenes tomográficas (tales como RM, TC y PET), la información que estas pruebas generan no es completa y presenta algunas lagunas para poder tomar decisiones individualizadas en base a la evidencia actual. Así, tras detectar un glioma cerebral, se desconocen aspectos tan importantes como la extensión de la infiltración peritumoral, la afectación de los fascículos de sustancia blanca adyacentes, el nivel regional de oxígeno para calcular la sensibilidad a la radioterapia, los subgrupos celulares de comportamiento diferentes, la neoangiogénesis y su sensibilidad a la terapia antiangiogénica, y el pronóstico como estimación de supervivencia como información *a priori* para ensayos clínicos.

En un intento de dar respuesta a estas necesidades, y otras muchas relevantes a otras enfermedades, se ha desarrollado la imagen médica computacional con los biomarcadores de imagen (11). Esta ciencia estudia los tejidos a partir de sus imágenes en un intento de describir aquellos fenómenos considerados como relevantes para el paciente, con exactitud y veracidad. Se necesita conocimiento para analizar mediante procesos computacionales los cambios biológicos tisulares asociados a la enfermedad desde sus imágenes médicas y así poder detectar, clasificar y representar estas anomalías. Estos datos extraídos por análisis computacional *in-silico* se emplean para construir modelos descriptivos y predictivos en base a las correlaciones con la realidad biopatológica y los resultados clínicos finales. Si se establecen estas correlaciones, entonces se consideran como biomarcadores de imagen.

En general, se considera biomarcadores a todas aquellas características que puedan medirse de forma objetiva y que se comporten como indicadores subrogados de procesos biológicos normales, cambios patológicos o respuestas farmacéuticas. En nuestro caso, los biomarcadores de imagen son parámetros cuantitativos subrogados, extraídos computacionalmente de las imágenes médicas. Estos datos, obtenidos píxel-a-píxel, pueden representarse como imágenes paramétricas donde la distribución y magnitud del cambio permite el análisis de la localización y heterogeneidad espacial. Además, y dado que no se destruye la muestra cuando se adquieren las imágenes, estos cambios pueden analizarse en estudios longitudinales, pudiendo considerarse como resueltas también en el tiempo.

Desde las imágenes adquiridas, conociendo los parámetros que se quieren calcular y los conceptos que se quieren inferir, y tras preparar las imágenes a un marco de referencia común espacial (corregistro, escalado) y de señal (filtrado de ruido y normalización de la señal), se extraen los datos computacionales desde dos entornos principales (Figura 3). Por un lado, está el **do-**

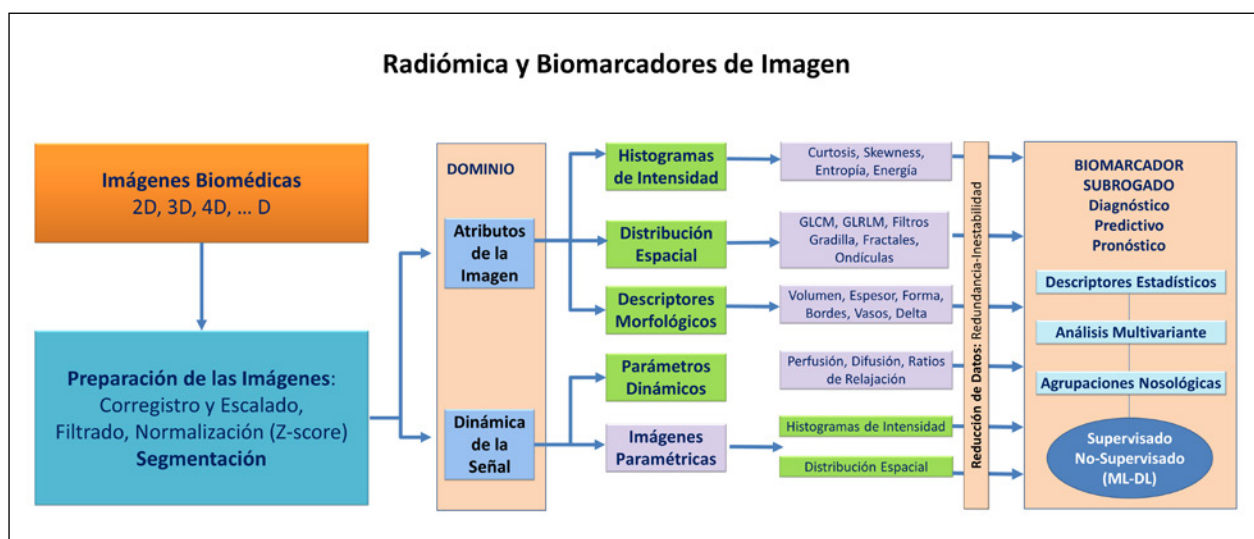


Figura 3. Flujo de datos computacionales y biomarcadores derivados de las imágenes. Las imágenes fuentes, con su información espacial, temporal y de señal complejas, se deben preparar para que exista cohesión espacial y de señal en todas las series de una modalidad. Tras segmentar la región de interés (un órgano o una lesión), pueden extraerse tanto atributos radiómicos como parámetros dinámicos. Tras un proceso de reducción de datos innecesarios, aquellas propiedades que se relacionen con los resultados diagnósticos, predictivos o pronósticos finales serán los que se consideren como biomarcadores de imagen.

minio de los atributos de la imagen, desde el que se computan texturas a partir del histograma de las intensidades (para extraer métricas como la curtosis, asimetría -*skewness*-, entropía, y energía), la distribución espacial de la señal (para obtener datos como las matrices GLCM -Gray Level Co-Occurrence Matrix- y GLRLM -Gray Level Run-Length Matrix-, filtros gradilla, fractales, y ondículas), y los descriptores morfológicos (entre los que podemos incluir aquellos de volumen, espesor, forma, bordes, vasos, y sus cambios temporales). Por el otro lado, se consideran los parámetros obtenidos del **análisis de series dinámicas** donde existen modificaciones de la señal, como por ejemplo los modelos de perfusión (heurístico, farmacocinético), difusión (monoexponencial, multiexponencial), los ratios de relajación (valores de T1 y T2 en RM) y el análisis espectral de absorción en TC. Todos estos atributos y parámetros, antes de correlacionarse como biomarcadores subrogados, deben reducirse para evitar redundancias e inestabilidades que impidan un análisis correcto y preciso de estas relaciones.

Para establecer la correlación de los datos computacionales con estos valores (diagnóstico de fenotipo, predictivo de tratamiento o pronóstico de resultado clínico) pueden emplearse tanto descriptores estadísticos clásicos, análisis multivariante y agrupaciones nosológicas. También pueden relacionarse mediante modelos de agrupamiento no supervisado empleando Inteligencia Artificial, con métodos basados en agrupamientos (clusterización) jerárquicos. Estos métodos pueden dar el resultado para todo el tumor o para sus hábitats o componentes principales. Estos hábitats expresan regiones de comportamiento similar obtenidos como firmas nosológicas multiparamétricas, bajo la premisa de que para cada evento biopatológico hay una firma nosológica que puede extraerse.

Así, y en líneas generales, los biomarcadores identificados se clasifican según su objetivo estimativo en (12):

- **Diagnóstico/Fenotipado:** aquellos que detectan o confirman la presencia de un proceso patológico, una enfermedad concreta o un subtipo de la enfermedad. Estas métricas son marcadores subrogados de agresividad, incluyendo tiempo de duplicación de volumen, invasión local y extensión a distancia. En este grupo están los biomarcadores de susceptibilidad, que son aquellos cuya presencia identifica el potencial para desarrollar una enfermedad.
- **Predictivo:** características que señalan a los individuos con más probabilidades de experimentar un efecto favorable (o desfavorable) con el tratamiento. Se consideran en esta categoría a los biomarcadores de respuesta, cuando muestran el efecto biológico generado por el tratamiento, y de seguridad, cuando indican la probabilidad, presencia o grado de toxicidad como efecto adverso al tratamiento. Estas métricas son marcadores subrogados relacionados con el tratamiento, incluyen aspectos como los ratios coste/beneficio (coste material), riesgo/beneficio (toxicidad evitable) y oportunidad/beneficio (tiempo a efecto).

- **Pronóstico:** valores que determinan la probabilidad o el tiempo a un evento clínico, a una recurrencia o a la progresión de la enfermedad, y la supervivencia del paciente. Estas métricas son marcadores subrogados relacionados con la respuesta clínica objetiva.

Pero antes de considerarlos como biomarcadores, los datos de imagen computacional extraídos como descriptores simples o en asociación (firmas tisulares), deben **validarse**. El proceso de validación se debe establecer en dos niveles principales:

- Por un lado, está la **Validación Técnica** que analiza la variabilidad en su proceso de obtención. Para ello se debe controlar la posible redundancia de datos muy correlacionados y eliminar además los que no sean reproducibles por inestabilidad en la extracción del atributo. Se debe controlar también su precisión y estabilidad con el coeficiente de correlación intraclase, aplicado a la repetición de experimentos sin cambios (repetitividad para los mismos equipos con estudios tipo test-retest) y a la repetición con cambios (reproducibilidad en otros equipos con datos independientes). Otro aspecto fundamental en esta validación técnica es el estudio de la exactitud de las medidas mediante el análisis de su asociación con la verdad, considerada como la realidad de los dispositivos tipo fantasmas o de la referencia patológica. Esta validación en la exactitud permite además establecer calibraciones para mejorar la relación de un método concreto de obtener el biomarcador con la verdad.
- Por otro lado, tenemos la **Validación Clínica** que analiza la relevancia de la asociación en el entorno asistencial, es decir, su eficiencia práctica. Así, la fiabilidad se establece con la relación existente entre el biomarcador y los resultados clínicos definidos como objetivos en la prueba de concepto, y la de impacto determina si se producen cambios en la práctica clínica asociados a la presencia de estas nuevas aproximaciones.

BIOBANCOS DE IMÁGENES MÉDICAS Y EVIDENCIA EN EL MUNDO REAL

Los biobancos se consideran como depósitos organizados de muestras biológicas. Estas colecciones son fundamentales para la investigación clínica y la innovación en la medicina personalizada. Su estructura dispone de controles de calidad en la colección de las muestras, estandarización para su manipulación y protocolos legales para la protección de sus datos. Dada la necesidad de correlacionar sus datos para inferir relaciones más fiables, los biobancos pueden estar relacionados con otros repositorios de datos manteniendo una trazabilidad de los sujetos.

Los biobancos de imágenes son repositorios estructurados de las imágenes digitales asociadas con episodios clínicos y sus metadatos (13). Estos bioban-

cos virtuales *in-silico* se crean para avanzar en el estudio de las enfermedades raras, la identificación de biomarcadores subrogados tempranos, y el desarrollo de las imágenes computacionales en los estudios EORIS. Un ejemplo de biobanco es el nodo valenciano de Euro-BioImaging (ESFRI europea). Este biobanco se construye para evaluar en abierto, dando soporte a los investigadores que soliciten acceso a través de convocatorias abiertas, el impacto de los nuevos biomarcadores en el diagnóstico temprano de la enfermedad, su fenotipado, gradación, terapias dirigidas, evaluación de la respuesta al tratamiento y sus posibles efectos adversos. Este Nodo ofrece, además, a través de sus relaciones consorciadas, el acceso a las herramientas de procesamiento de imágenes, extracción de datos radiómicos y de biomarcadores de imagen, simulación biomédica, inteligencia artificial y bioinformática, minería de datos, y desarrollo ad-hoc de productos y recursos computacionales de altas prestaciones.

Los principales servicios prestados por un biobanco de imágenes como el nodo valenciano de Euro-BioImaging, incluyen gestionar las imágenes (aceptación, etiquetado, formatos, modalidades, calidad, metadatos, enlace a datos clínico-biológicos externos), proveer de datos (comité de acceso, comité ético, procesos de consulta, anonimización, recuperación de información externa relacionada), generar y validar hipótesis diagnósticas, predictoras y pronósticas con macrodatos y biomarcadores de imagen (precisión, exactitud, intervalos de confianza) y, finalmente, establecer inferencias entre los fenotipos computacionales y la evolución clínica.

METODOLOGÍA PARA INFERIR EVIDENCIA DE DATOS OBSERVACIONALES ASISTENCIALES

Cuando se recogen datos del mundo real (RWD) para emular estudios experimentales prospectivos (tipo RCT), deben definirse y establecerse los mismos parámetros y metodologías. De esta forma ambos estudios se aproximan para obtener un nivel alto de evidencia para inferir causalidades en los resultados (RWE) (Figura 4). Entre los principales aspectos a definir antes de comenzar a recoger datos retrospectivos debemos considerar (9,14):

- Criterios de inclusión en el reclutamiento de pacientes: ¿se ha basado en la presencia de síntomas, resultados de pruebas anteriores, existencia de estudios índice, poder padecer una enfermedad o tenerla confirmada con un estándar de referencia?
- Selección de la muestra de participantes: ¿se recogieron los casos de forma consecutiva?, ¿se explica cómo se seleccionaron los participantes?, ¿están definidos los criterios de exclusión?
- Control de las variables de confusión: ¿se han considerado como covariables las características sistemáticas de confusión que puedan influir en el resultado final, como las diferencias

epidemiológicas, de fenotipo, gradación, estadio, intervalos temporales y tratamientos?, ¿se han considerado las diferencias metodológicas que puedan inducir a error?

- Recopilación de datos: ¿se planificó cómo recoger la información antes del muestreo? ¿Puede simularse la recogida de datos como en un ensayo clínico?
- Patrón de referencia: ¿se ha justificado y descrito su uso?, ¿está referenciado?
- Observadores: ¿se ha descrito el número, capacitación y experiencia de las personas que realizan las pruebas, obtienen los biomarcadores e interpretan los resultados de las pruebas índice y del patrón de referencia?
- Estudio ciego: ¿se ha descrito si los lectores de las pruebas y del patrón de referencia conocían los resultados de otras pruebas o el estado clínico final del paciente?
- Especificaciones técnicas en Material y Métodos: ¿se describe cómo y cuándo se obtuvieron las imágenes?, ¿están definidos los atributos y marcadores de imagen derivados?
- Decisiones internas: ¿se han definido las unidades empleadas, los puntos de corte y las categorías de los resultados? ¿se han descrito todos los tratamientos?
- Control de sesgos: ¿se han descrito los tiempos entre procesos en la práctica clínica habitual?, ¿se han valorado los criterios de asignación de tratamiento empleados y sus posibles desviaciones?

Así, para que un estudio EORIS pueda emular un ensayo clínico (*Target Trial*) y obtener modelos estimativos objetivos para evaluar inferencias con los datos de imagen computacional, los biomarcadores de imagen (datos radiómicos y parámetros dinámicos) se deben considerar como covariables “no-expuestas” ya que no se tuvieron en cuenta en la toma de decisiones prácticas. De esta forma pueden inferirse resultados explicativos con cohortes virtuales de enfermedades para descubrir biomarcadores (guiadas por la enfermedad) o cohortes agrupadas por el resultado de los biomarcadores y así estimar fenotipos y respuestas (guiadas por la imagen).

EL EJEMPLO DE PRIMAGE (RIA H2020, PROYECTO 826494)

Los biobancos centralizados son repositorios que constituyen una plataforma integrada y estructurada. Su objetivo principal es proporcionar acceso a los datos y servicios de procesamiento de imágenes, para estudios clínicos observacionales con datos disociados, y así poder emular ensayos clínicos observacionales *in-silico*.

El acceso abierto a sus infraestructuras debe cumplir con la normativa de protección de datos y requiere de una estructura definida. Entre los aspectos más importantes de su organización cabe destacar la incorporación de nuevos datos, una ontología común estandarizada, los rangos y espectros de enfermedades, su dependencia organizativa, la estratificación de la afectación, la asociación con otros datos clínicos y biológicos como covariables, los criterios necesarios previos a la solicitud de acceso, y la existencia de comités de acceso y de dirección de esta infraestructura (Figura 4).

dica a los pacientes. Su objetivo final es ofrecer en abierto un sistema de ayuda a la toma de decisiones para aquellos niños con diagnóstico inicial de neuroblastoma y gliomas difusos infiltrativos de puente a través de la imagen computacional.

Para ofrecer esta ayuda en condiciones de reproducibilidad y rapidez, se utilizarán datos del mundo real (RWD) e inteligencia artificial. Las soluciones de *Deep Learning* generarán datos de calidad en el entorno de la Disección Virtual (aprendiendo desde la segmentación manual a la automática cómo

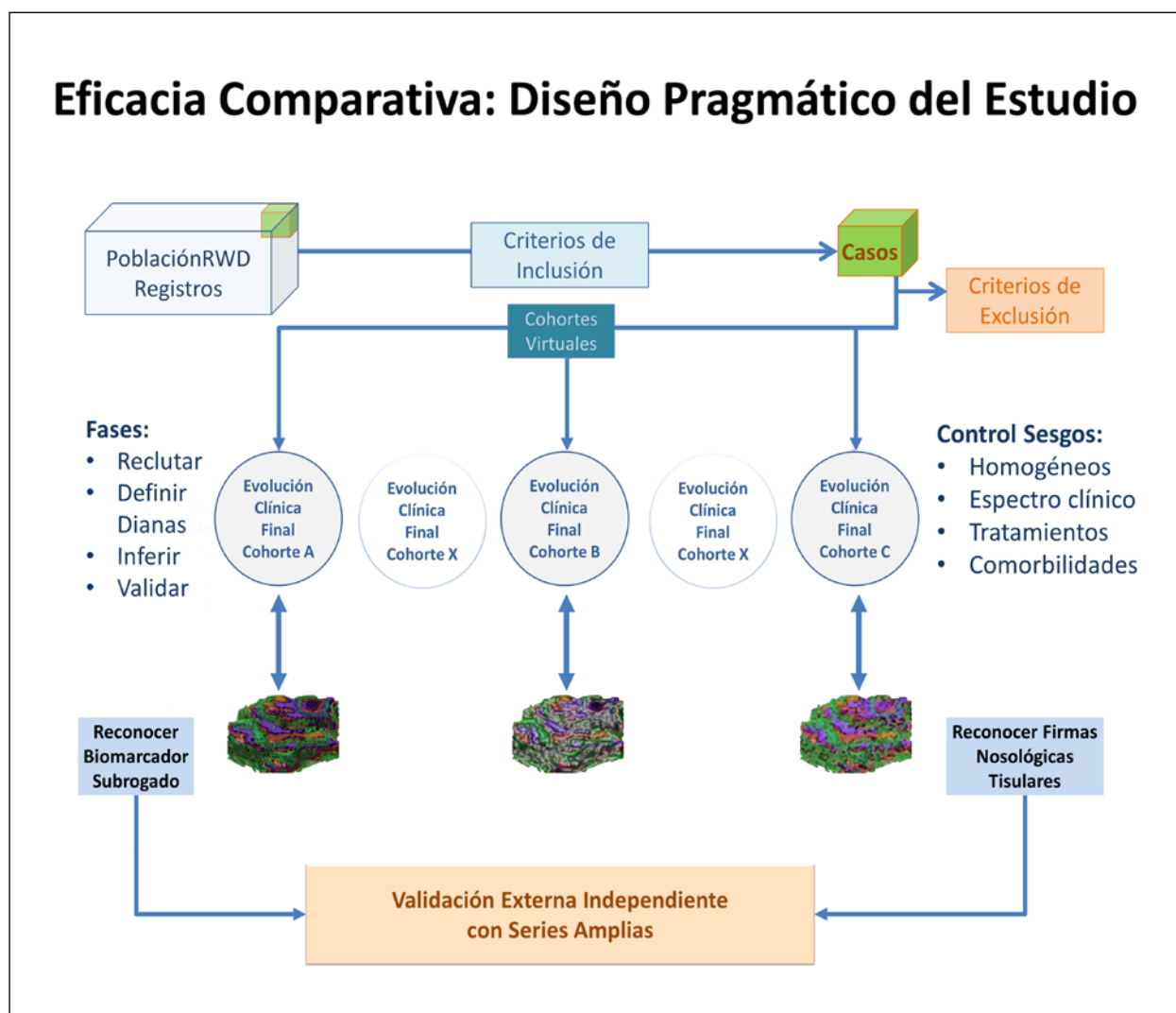


Figura 4. Ejemplo de un diseño de estudio observacional retrospectivo in-silico (EORIS) donde desde una gran población de datos, se extraen los casos que cumplen criterios de inclusión, y se eliminan los que cumplen criterios de exclusión. De estos casos se obtienen datos radiómicos, parámetros y firmas multivariantes que deberán relacionarse con las cohortes virtuales establecidas tras controlar los sesgos de confusión. De esta forma se obtiene biomarcadores subrogados que deberán validarse en otra serie independiente de casos externos.

Su marco computacional intensivo proporciona a los investigadores, como valor añadido, diversas herramientas, datos metodológicos y experiencia previa para mejorar la investigación con el uso de fenotipos computacionales que permitan generar una inferencia casual de calidad para una mejor atención mé-

separar órganos y lesiones para su análisis individual) y de la Biopsia Virtual (como extraer automáticamente de forma robusta a la falta inherente de estandarización en imagen médica los diversos biomarcadores de imagen, uni- y multi-variantes) (Figura 5).

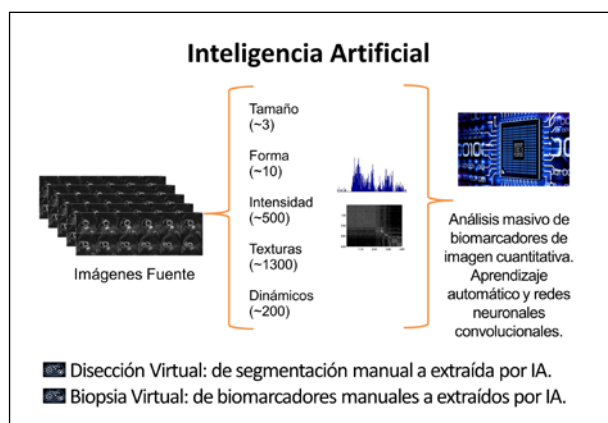


Figura 5. La Inteligencia Artificial puede aplicarse, mediante el análisis masivo de imágenes originales, datos radiómicos y parámetros dinámicos, para extraer automáticamente información sobre las propiedades de un tejido (biopsia virtual) y diferenciar órganos y lesiones sin supervisión humana (disección virtual).

CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos observacionales con datos digitales *in-silico*, obtenidos de forma disociada a los pacientes, deben utilizar repositorios bien estructurados para así generar resultados de alta calidad para el sistema sanitario. La utilización de una gran cantidad de información (macrodatos, RWD, informes estructurados) y la capacidad del procesamiento computacional (radiómica y biomarcadores de imagen, *Deep Learning*) minimizará el problema del submuestreo, la heterogeneidad de la muestra y la variabilidad asociada a la falta de una estandarización de las imágenes.

Estos datos del mundo real (RWD) permiten, al ser analizados como ensayos clínicos experimentales con cohortes virtuales, obtener inferencias con un alto grado de evidencia (RWE) si se controla la calidad de los datos, las variables de confusión y los sesgos metodológicos. Esta evidencia puede ser más reproducible y fiable, más generalizada y universal, y sobre aspectos también más relevantes para los sistemas sanitarios.

La Inteligencia Artificial nos ayudará en la evaluación crítica de los niveles de evidencia y los grados de recomendación, la verdad y su incertidumbre, la implementación de estudios observacionales *in-silico* con biobancos de imágenes médicas, y la obtención de la mejor inferencia de estos diseños.

AGRADECIMIENTOS

Muy especialmente al personal del Grupo de Investigación Biomédica en Imagen (GIBI2³⁰) y de la Plataforma de Radiología Experimental y Biomarcadores de Imagen (PREBI) en el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe por sus aportaciones en la concepción y diseño de esta metodología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
2. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005; 2(8):e124.
3. An G. The Crisis of reproducibility, the denominator problem and the scientific role of multi-scale modeling. *Bull Math Biol*. 2018; 80(12):3071-3080.
4. Foster KR, Skufca J. The Problem of false discovery: many scientific results can't be replicated, leading to serious questions about what's true and false in the world of research. *IEEE Pulse*. 2016; 7(2):37-40.
5. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature*. 2016; 533(7604):452-454.
6. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019. doi: 10.1038/s41571-019-0167-7.
7. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016; 375(23):2293-2297.
8. Dubois RW. Is the real-world evidence or hypothesis: a tale of two retrospective studies. *J Comp Eff Res*. 2015; 4(3):199-201.
9. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007; 147(8):573-577.
10. Martí-Bonmatí L, Ruiz-Martínez E, Ten A, Alberich-Bayarri A. Cómo integrar la información cuantitativa en el informe radiológico del paciente oncológico. *Radiología*. 2018; 60(1):43-52.
11. Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, et al. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería. *Radiología*. 2012; 54(3):269-278.
12. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/BiomarkerQualificationProgram/ucm535922.htm>
13. European Society of Radiology. ESR Position paper on imaging biobanks. *Insights Imaging*. 2015; 6(4):403-410.
14. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol*. 2016; 183(8):758-764.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Martí-Bonmatí L.

La Radiómica y los Biomarcadores de Imagen

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 34-42

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev07

REVISIÓN

PERSPECTIVAS RECIENTES EN LA PRÁCTICA DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

RECENT PERSPECTIVES IN THE PRACTICE OF HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION (PHT).

José María Fernández-Rañada de la Gándara

Académico Correspondiente Honorario de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:

Drogas;
Trasplante;
Inmunoterapia;
Donantes.

Keywords:

Drugs;
Transplant;
Immunotherapy;
Donors.

Resumen

En este artículo se analizan la posición terapéutica actual del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tras observar el impacto clínico de los nuevos fármacos, las modificaciones en la práctica del trasplante y los posibles efectos de la moderna inmunoterapia celular sobre el número de trasplantes realizados. En otras palabras, información sobre el pasado, presente y futuro de la práctica del trasplante de progenitores hematopoyéticos. En síntesis, se ha detectado un incremento anual sostenido en el número de trasplantes de progenitores hematopoyéticos, a pesar de los distintos avances fármaco-terapéuticos. Se analizan las causas de este incremento.

Abstract

This article analyses the current therapeutic position of hematopoietic progenitor cell transplantation (PHT) after observing the clinical impact of new drugs, changes in transplant practice and the possible effects of modern cellular immunotherapy on the number of transplants made. In other words, information about the past, present and future of the hematopoietic progenitor transplant practice.

In spite of recent therapeutic advances an increase in transplant figures can be detected. The reasons of this trend is studied.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este artículo es analizar la posición terapéutica actual del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) tras observar el impacto clínico de los nuevos fármacos, las modificaciones en la práctica del trasplante y los posibles efectos de la moderna inmunoterapia celular sobre el número de trasplantes realizados. En otras palabras, información sobre el pasado, presente y futuro de la práctica del trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Hasta comienzos del Siglo XXI la radioterapia, la quimioterapia, y el trasplante de progenitores hematopoyéticos han sido las armas fundamentales para el tratamiento de las hemopatías malignas. Aproximadamente, a partir del año 2000 ha existido un notable desarrollo de la farmacología y la irrupción de otras formas de inmunoterapia distintas al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Un buen ejemplo de estas aseveraciones lo constituye la leucemia mieloide crónica (LMC). Históricamente con la aplicación sucesiva de la radioterapia esplénica, el busulfán y la hidrea, se conseguía una supervivencia de esta enfermedad entre 3-4 años. Así pues el diagnóstico era una auténtica sentencia de muerte con un plazo limitado.

Desde el punto de vista clínico, un paso importante fue la introducción del Alfa-interferon recombinante, que obtuvo respuestas citogenéticas en una proporción significativa de enfermos con LMC y una mejoría de estos en la supervivencia. Solamente el trasplante de médula ósea alogénico introducido al final de la década de los 70, ha constituido la única terapéutica curativa para una proporción de enfermos afectados de mieloleucosis crónica cercana al 80% y sometidos a trasplante en fase temprana de la enfermedad (1).

En torno al año 2000 aproximadamente, se introdujeron en la terapia de la LMC los inhibidores de la tirosin-quinasa bcr/abl tal como el imatinib (2) inicialmente y posteriormente el dasatinib (3, 4), nilotinib (5) y otros. Estos inhibidores de la tirosin-quinasa han modificado sustancialmente la historia natural de la LMC, promoviendo una auténtica revolución terapéutica sin precedentes en la onco-hematología. Estos fármacos conseguían remisiones hematológicas, citogenéticas y respuestas moleculares completas o muy satisfactorias en una elevada proporción de pacientes produciendo un marcado alargamiento de la vida de los mismos. Hasta tal punto ha sido el impacto terapéutico de los inhibidores de la tirosin quinasa bcr/abl, que se encuentran estudios en desarrollo para la suspensión del fármaco en enfermos con remisión molecular prolongada y los datos apuntan que algo más de un 50% de los pacientes posiblemente continúen en remisión molecular una vez suspendido el fármaco.

Autor para la correspondencia

José María Fernández-Rañada

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jmranada@yahoo.es

Por ello, la práctica del trasplante de médula ósea en la LMC ha sufrido en los últimos 15-20 años un brusco descenso, estando limitada su aplicación en la actualidad a pacientes en fase acelerada y/o blástica o a enfermos en 2ª fase crónica de la afección. Así mismo, son candidatos a trasplante los escasos enfermos refractarios al tratamiento farmacológico con los inhibidores o bien los que a lo largo de su evolución sufren resistencia terapéutica imputable con frecuencia al desarrollo de nuevas mutaciones (6, 7).

El panorama clínico no ha sido quizá tan espectacular en la leucemia linfática crónica (LLC), aunque sin embargo la introducción de diversas medidas terapéuticas ha alterado notablemente el pronóstico de la enfermedad, provocando un aumento claro de la supervivencia.

La única terapia disponible para la LLC durante muchos años fue el clorambucil sólo o combinado a prednisona, que lograba control de la enfermedad en un número apreciable de pacientes, pero modificando dudosamente las expectativas de vida. El primer fármaco que consiguió sólo o en combinación, respuestas brillantes y duraderas fue la fludarabina. La asociación de esta droga a ciclofosfamida y rituximab permitió obtener remisiones completas de larga duración (8, 9) ¿curas?, especialmente en pacientes jóvenes que mostraban hipermutaciones somáticas para el gen IgH. La toxicidad de esta quimio-inmunoterapia es excesiva para pacientes mayores, de edad superior a 65 años. Ulteriormente, un paso adicional consistió en la administración de bendamustina que combinada al rituximab (10) conseguía respuestas hematológicas completas, también con ausencia de enfermedad mínima residual en una proporción significativa de pacientes (11). Este régimen era mejor tolerado en personas mayores. Para los enfermos con LLC que portaban la mutación p53, se ha revelado muy útil el Ibrutinib, un inhibidor de la tirosin-quinasa de Bruton. El ibrutinib empleado en 1ª línea en pacientes con LLC, consigue también remisiones hematológicas con ausencia de enfermedad mínima residual en una proporción notable de enfermos (12, 13). Más recientemente la introducción de venetoclax en enfermos refractarios al ibrutinib ha sido un paso significativo (14). La combinación de venetoclax-rituximab se ha mostrado claramente superior a la combinación bendamustina-rituximab. Por ello, también ha sido muy claramente perceptible la caída del número de trasplantes de médula ósea en los pacientes afectados de leucemia linfática crónica.

El impacto de otros fármacos en diversas patologías, sobre la práctica del trasplante alogénico de médula ósea en dichas entidades es aún un asunto especulativo. No se conoce con exactitud el papel definitivo a este respecto del brentuximab y del nivolumab en el linfoma de Hodgkin, ni tampoco el de brentuximab en linfoma no Hodgkin T periférico incluyendo el anaplástico. Tampoco existe una definición precisa a medio y largo plazo del papel a efectos del número de trasplantes practicados del obinutuzumab y los inhibidores PI3K en el linfoma folicular ni del efecto de los fármacos anti-FLT3, anti-IDH1/2 y del venetoclax en la leucemia aguda mieloblástica (LAM). A pesar de los efectos en múltiples ocasiones brillantes del blinatumomab y del inotuzumab en la leucemia aguda lin-

foblástica, no se conoce su impacto sobre el número de trasplantes en esta afección.

En síntesis, en aquellas hemopatías donde los avances farmacológicos han sido notables, sin duda se ha producido un descenso espectacular en la práctica del trasplante alogénico.

¿Entonces, por qué ha ocurrido un incremento del TPH alogénico a pesar de la reconocida eficiencia de los nuevos fármacos y de la irrupción de otras formas de inmunoterapia celular?

En mi primer lugar, conviene observar cuales son los datos actuales sobre la práctica del TPH en Europa y en España. Los datos europeos disponibles más recientes corresponden a 2016 (15). En dicho año el número de pacientes sometidos a alguna modalidad de TPH fue de 39.313 y el número de TPH de 43.636.

Es decir, hubo pacientes que fueron trasplantados en más de una ocasión. La cifra de pacientes tratados con trasplante alogénico supuso aproximadamente el 42% del total de procedimientos efectuados y los trasplantes autólogos fueron cercanos al 58%. En lo que se refiere a las patologías, las indicaciones más frecuentes para el TPH alogénico fueron la suma de LAM y síndrome mielodisplástico (SMD) que supusieron la mitad de todos los trasplantes alogénicos efectuados. Por el contrario, la mayor parte de las indicaciones de TPH autólogos fueron los pacientes con trastornos linfoproliferativos, básicamente mieloma múltiple y linfomas, primordialmente linfoma no Hodgkin (LNH).

Las indicaciones del TPH según los datos del EMBT en 2016, se sintetizan en la tabla 1 (15). En el caso de las neoplasias mieloides el 96% de los trasplantes fueron alogénicos y en cambio en las neoplasias linfoides el 80% de los trasplantes efectuados fueron autólogos. Los trasplantes autólogos fueron los practicados con pocas excepciones en diversos tipos de tumores sólidos. La mayor parte de los trastornos no malignos como anemia aplástica o diversos tipos de inmunodeficiencia, fueron sometidos a trasplante alogénico. Cuantitativamente, en conjunto las hemopatías malignas constituyeron el 90% de las indicaciones de los TPH.

En Europa se han incrementado el número de TPH tanto alogénicos como autólogos en los 25 últimos años. Así mismo, se ha verificado que el incremento global se realiza no solo a expensas de trasplante de TPH entre hermanos HLA idénticos, sino también por el aumento de TPH con donantes no emparentados y haploidénticos. En los últimos años ha disminuido la utilización del cordón umbilical con fuente celular para TPH.

La tendencia en Europa y en España ha sido muy similar. Se ha detectado en España un aumento claro en el número de TPH, en las últimas décadas, guardando similitud las indicaciones con las practicadas en los países europeos. Se debe resaltar el incremento del número de trasplantes haploidénticos en los últimos años y el estacionamiento por el contrario del TPH alogénico no emparentado, tendencias que se detectan a nivel nacional e internacional.

Tabla 1. EBMT 2016: INDICACIONES DEL TPH

| | N(%) | Alogénico | Autólogo |
|---|-----------------|-----------|----------|
| Neoplasias mieloides (LAM, SMD, LMC, SMPc) | 9.547 (24%) | 96% | 4% |
| Neoplasias linfoides (LAL, LLC, MM, LH, LNH) | 25.618 (66%) | 20% | 80% |
| Tumores sólidos (Neuroblastoma, sarcomas, t. germinales, mama) | 1.516 (4%) | 2% | 98% |
| Trastornos no malignos (Aplasia, hemoglobinopatías, metabolopatías, inmunodeficiencias, enf. autoinmunes) | 2.459 (6%) | 85% | 15% |

Los factores responsables del incremento de TPH se exponen en la tabla 2. En primer lugar, ha sido muy relevante la expansión del número de posibles donantes. Se ha pasado de utilizar como fuente celular para TPH solamente a un hermano HLA idéntico, lo que limitaba el número de donantes a un 25-30% de las indicaciones, a emplear donantes no emparentados compatibles o más raramente incompatibles. La búsqueda de estos donantes no emparentados es cara y lleva un tiempo, ordinariamente entre 1-3 meses. Los registros internacionales de posibles donantes aportan un total de más de 30 millones y los pacientes de origen caucásico pueden encontrar un donante adecuado en un 70-80% de los casos. La cifra es claramente inferior en otros grupos raciales. Cuando existe la necesidad clínica de un TPH rápido y no se dispone de hermano HLA idéntico, el trasplante haploidéntico (16, 17) con ciclofosfamida post-trasplante, se ha convertido en una posibilidad real, cada vez más frecuente y muy competitiva con el trasplante no emparentado (18, 19). En los últimos años, los trasplantes a partir del cordón umbilical han sido menos frecuentes.

Tabla 2. FACTORES RESPONSABLES DEL INCREMENTO DEL TPH

| |
|--|
| Expansión del número de donantes |
| Expansión de la edad para trasplantes |
| Incremento de TPH en países emergentes |
| Ausencia de avances significativos en LAM y SMD |
| Nuevas maniobras terapéuticas |
| - TPH de intensidad reducida |
| - Disminución de las complicaciones del TPH |
| - Incremento de TPH haploidéntico con la introducción de la ciclofosfamida postrasplante |

En la tabla 3 se presenta una orden de preferencia en el empleo de donantes en la actualidad bastante generalizado. Los resultados clínicos obtenidos con el haploidéntico aunque bien es cierto, en estudios retrospectivos, son semejantes a los conseguidos con el TPH a partir de hermano HLA idéntico o con donante no emparentado. En la tabla 4 se observa la definición de identidad HLA. En la tabla 5 se muestra los criterios de selección cuando existe más de un donante igualmente compatible. Se prefiere el joven preferiblemente varón o nulípara, con compatibilidad AB0 y en situación ideal serológicamente negativo para citomegalovirus, tanto donante como receptor.

Tabla 3. PREFERENCIA DE DONANTE PARA TPH

| |
|-----------------------------|
| Hermano HLA idéntico |
| No emparentado compatible |
| Haploidéntico |
| No emparentado incompatible |
| Cordón umbilical |

Tabla 4. DEFINICIÓN DE IDENTIDAD HLA

| | |
|--------|--|
| 12/12: | A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 |
| 10/10: | A, B, C, DRB1, DQB1 |
| 9/10: | una sola diferencia en A, B, C, DRB1, DQB1 |
| 8/8: | compatible A, B, C, DRB1 |
| 7/8: | una sola diferencia A, B, C, DRB1 |
| 6/6: | compatible A, B, DRB1 |

Tabla 5. SELECCIÓN ENTRE DONANTES IGUALMENTE COMPATIBLES

| |
|---|
| Edad: preferente el joven |
| *Incremento del 5% de la enfermedad injerto contra huésped con cada década de edad del donante. |
| Estado CMV: lo mejor negativo tanto donante como receptor |
| Sexo: preferible varón o nulípara |
| Grupo sanguíneo: preferible identidad A, B, 0 |

Dada la reducción de la fertilidad en los países occidentales, aunque hasta el momento solo se ha documentado en EEUU, la posibilidad de encontrar un donante HLA idéntico es 1.5 veces inferior para enfermos menores de 45 años.

Un segundo factor responsable del incremento de trasplante es la expansión de la edad para este procedimiento (20, 21, 22).

Existen datos recientes que muestran que cerca del 4% de los trasplantes alogénicos efectuados han tenido lugar en pacientes de edad comprendidos entre 70-75 años, siendo las indicaciones más frecuentes la LAM y el SMD. Aunque se trata de datos observacionales y por tanto posiblemente de pacientes muy seleccionados, el TPH alogénico consigue en este grupo de enfermos una supervivencia global a los 2 años del 39% y una supervivencia libre de enfermedad del 32%. Por tanto, la edad en sí o con un moderado grado de comorbilidad no descarta la posibilidad de efectuar un trasplante alogénico, si se encuentra clínicamente indicado. Con la introducción de las nuevas técnicas del trasplante, tal como el régimen preparativo de intensidad reducida o no mieloablativo, así como la mejora de la terapia de soporte, se ha conseguido una mortalidad tóxica o no leucémica, similar a la de pacientes más jóvenes, siendo como en estos la causa fundamental de fracaso del trasplante la recaída del proceso leucémico. Los pacientes mayores, donde la LAM es más frecuente, entre 60-75 años de edad, reúnen más frecuentemente factores pronósticos adversos, por ejem citogenética desfavorable y peor futuro. A menudo, estos pacientes son referidos a tratamiento de soporte o quimioterapias de baja intensidad, dado el frecuente pensamiento de médicos, pacientes y familiares que sienten temor ante procedimientos agresivos en personas mayores. Sin embargo, estamos asistiendo a un cambio social en este sentido. Las cifras existentes muestran en la leucemia aguda mieloide en pacientes mayores de una supervivencia libre de progresión con TPH alogénico de intensidad reducida un 10% mejor que con otras alternativas terapéuticas. Por ello, existe la tendencia a proponer el TPH en personas mayores si la probabilidad de recaída es mayor del 35%, es decir, igual o superior a la mortalidad peritransplante, siempre que la comorbilidad sea nula o pequeña.

Otro factor sin duda responsable del TPH ha sido su desarrollo o expansión en países emergentes o en países desarrollados que han incorporado este procedimiento a su cartera de servicios médicos.

Por otro lado, la indicación principal a nivel internacional del TPH, sigue siendo la LAM y el SMD, por la ausencia de avances farmacológicos significativos en los últimos 40 años en estas entidades, excluyendo la leucemia aguda promielocítica.

También ha influido en la expansión de trasplante la introducción de modificaciones clínicas en la práctica del procedimiento. No solo ha mejorado la terapia de soporte, sino que la aplicación frecuente de regímenes preparativos de intensidad reducida y no mieloablativos, ha permitido efectuar el TPH a enfermos de mayor edad.

Los intentos primitivos del TPH haploidénticos en los años 90 con manipulación in vitro de la médula ósea y megaterapia de acondicionamiento, no fueron alentadores por excesiva toxicidad. Básicamente, la introducción de la ciclofosfamida post-trasplante ha cambiado sustancialmente las expectativas del TPH haploidéntico. La ciclofosfamida en altas dosis post-trasplante suprime las células T aloreactivas y deja indemnes a las células germinales, y los linfocitos de memoria, con lo cual minimiza el rechazo del injerto y la posibilidad de infecciones. Es llamativo en estos enfermos la reducción clínica de la enfermedad injerto contra huésped crónica. Los resultados clínicos con el TPH haploidéntico, en estudios retrospectivos, son similares a los obtenidos utilizando como donante a hermanos HLA idénticos o donantes no emparentados. En otras palabras, el haplo es un procedimiento muy competitivo con el no emparentado. En la práctica casi todos los pacientes con indicación de trasplante, poseen un familiar haploidéntico, estando el donante rápidamente disponible, lo que es extraordinariamente útil si el trasplante ha de efectuarse con rapidez.

Si el presente está sujeto a modificaciones ¿qué podemos esperar de la práctica del TPH en el próximo futuro?. En otras palabras que influencia puede suponer la moderna inmunoterapia celular en la práctica de los trasplantes realizados.

En los últimos años, ha sido introducida en la práctica clínica la inmunoterapia con la utilización de linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos (23). Este tratamiento es una terapia celular que dirige las células T contra antígenos específicos asociados al tumor. El procedimiento de fabricación implica leucaféresis para obtener células T autólogas del paciente, creando el laboratorio los linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos por un método de bioingeniería complejo, utilizando como vector un virus y expandiendo los linfocitos T transducidos con un receptor antigénico quimérico para posterior infusión al paciente. Las células así producidas son infundidas al paciente en un lapso de tiempo aproximado de 48 horas, previa terapia de acondicionamiento con ciclofosfamida y fludarabina. El periodo de tiempo entre la leucaféresis y la infusión de los linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos es generalmente de varias semanas.

Me voy a referir brevemente aquí de manera exclusiva al papel de esta terapia celular en los LNH agresivos. La incidencia de los LNH en Europa es aproximadamente 93.000 casos al año y de ellos fallecen anualmente 37.000. Los linfomas agresivos en su mayoría con histología de linfoma B difuso de célula grande, son los LNH más comunes y suponen algo más del 30% de todos ellos. En síntesis, un 10-15% de los linfomas B difuso de células grandes, son refractarios primariamente al tratamiento y un 20-35% muestran una recaída. Solamente un 40% de los enfermos en recaída muestran alta quimiosensibilidad a la terapia de rescate y logran una respuesta completa. Por ello se convierten en candidatos para el TPH autólogo pudiendo aproximadamente la mitad obtener la cura. Estos datos numéricos indican sin duda la magnitud del problema. En síntesis, los linfomas agresivos con resistencia primaria o recaída tienen un pronóstico muy pobre con una supervivencia corta.

Se ha ensayado la inmunoterapia celular utilizando linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos anti-CD19 en el linfoma difuso B de célula grande refractario o en recaída, habiéndose publicado 3 grandes series denominados Juliet, Zuma1 y Transcent (24, 25, 26, 27). En conjunto, los datos muestran un alto índice de respuestas y la obtención de remisiones completas en un 40-55% de pacientes. Esta forma de inmunoterapia se asocia a una toxicidad relevante. El síndrome de liberación de citoquinas que puede aparecer tras la infusión es frecuente y precoz. Clínicamente se muestra con fiebre alta, hipoxia, hipotensión y a veces fracaso multiorgánico. El tratamiento consiste en la aplicación de esteroides y eventualmente tocilizumab, un inhibidor de la IL-6. Algo más tardía es la aparición de neurotoxicidad, con síntomas como confusión, afasia, convulsiones e incluso edema cerebral con coma. Como toxicidad inherente a la terapia utilizando linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos anti-CD19, se observa aplasia duradera de células B, con hipogammaglobulinemia severa e infección recurrente. Un problema clínico es la pérdida de los linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos con el paso del tiempo, lo que quizá puede facilitar la recidiva.

Aunque el seguimiento de estas series es relativamente corto, existe evidencia clara de la consecución de remisiones completas, en ocasiones prolongadas en situaciones clínicas muy adversas, como la refractariedad primitiva o recidiva tras múltiples tratamientos. La obtención de remisiones completas puede hacer una posibilidad real el trasplante alogénico, procedimiento que para ser curativo requiere un bajo volumen tumoral, en otras palabras, la remisión completa previa del proceso neoplásico. En este sentido, la consecución de remisiones completas con la terapia celular empleando linfocitos T con receptores antigénicos quiméricos, puede suponer un “puente” hacia el TPH y potencialmente incrementar la práctica de estos procedimientos. La inmunoterapia con linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos fue aprobada en el linfoma B de célula grande por las agencias reguladoras en 2017-2018.

Finalmente, el impacto a largo plazo de esta inmunoterapia celular es desconocido. Podría ser un “puente” hacia el TPH alogénico al conseguir incrementar el número de candidatos con la obtención de remisiones completas. Más que competitivo con el trasplante alogénico, esta forma de inmunoterapia podría ser complementaria en la estrategia terapéutica. De todas maneras, siempre el impacto futuro de los logros terapéuticos depende del frío análisis de estudios prospectivos en desarrollo. En otras palabras, esperar y ver.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances farmacológicos y de la irrupción de la inmunoterapia celular, hasta el momento presente la práctica del trasplante de progenitores hematopoyéticos ha aumentado globalmente por distintas circunstancias tales como el incremento de la edad de los pacientes trasplantados, las modificaciones en el procedimiento de trasplante y la disponibilidad de donantes para la casi totalidad de los enfermos. La disminución del número de

trasplantes ha sido muy llamativa en algunas entidades como la leucemia mieloide crónica donde los cambios farmacológicos con la introducción de los inhibidores tirosin-quinasa bcr/abl han ofrecido resultados terapéuticos espectaculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldman JM, Baughan AS, McCarthy DM et al. Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia. *Lancet* 1982; 2(8299): 623-625.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344(14): 1031-1037.
3. Cortes JE, Saglio G, Kantamjian HM et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2333-2340.
4. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109(12): 5143-5150.
5. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhatta KN et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance; 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117(4): 1141-1145.
6. Barrett AJ, Ito S. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century. *Blood* 2015; 125(21): 3230-3235.
7. Innes AJ, Milojkovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: striking the right balance. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13(2): 79-91.
8. Keating MJ, O'Brien S, Albitar M et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(18): 4079-4088.
9. Hallek M, Fischer K, Fingede-Rowson G et al. Genentech Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group: addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1164-1174.
10. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* 2018; 103(4): 698-706.
11. Brown JR, Kay NE. Chemoimmunotherapy is not dead yet in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35(26): 2989-2992.
12. Barr P, Robak T, Owen CJ et al. Updated efficacy and safety from the phase 3 Resonate-2 study: ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood* 2016; 128:234.
13. O'Brien S, Furman RR, Coutre S et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018; 131(17): 1910-1919.

14. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 768-778.
15. Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe?: The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transpl* 2018 ; 53(9): 1139-1148.
16. Castagna L, Devillier R, Vey N, Blaise D. T-cell-replete haploidentical transplantation in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2018; 58: 5-16.
17. Santoro N, Labopin M, Giannotti F et al. Un-manipulated haploidentical in comparison with matched unrelated donor stem cell transplantation in patients 60 years and older with acute myeloid leukemia: a comparative study on behalf of the ALWP of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2018 ; 11(1): 55.
18. Lee CJ, Savani N, Mohty M et al. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation For Adult Acute Myeloid Leukemia: A Position Statement From The Acute Leukemia Working Party Of The European Society For Blood And Marrow Transplantation. *Haematologica* 2017; 102(11): 1810-1822.
19. Canaani J, Labopin M, Huang XJ et al. T-cell replete haploidentical stem cell transplantation attenuates the prognostic impact of FLT3-ITD in acute myeloid leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol* 2018 ; 93(6): 736-744.
20. Muffly L, Pasquini MC, Martens M et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood* 2017 ; 130(9): 1156-1164.
21. Lipof JJ, Loh KP, O'Dwyer K, Liesveld JL. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for older adults with acute myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* 2018 ; 10(6): 179.
22. Zuckerman T. Allogeneic transplant: does age still matter? *Blood* 2017; 130(9): 1079-1080.
23. Cohen BC. Novel therapies for relapsed/refractory aggressive lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018 ; 2018(1): 75-82.
24. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL et al. Phase 1 Results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol Ther* 2017 ; 25(1):285-295.
25. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017 ; 377(26): 2531-2544.
26. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45-56.
27. Lulla PD, Hill LC, Ramos CA, Heslop HE. The Use of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. *Clin Adv in Hematol Oncol* 2018 ; 16(5): 375-386.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Fernández-Rañada J.M.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 43–48

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev08

REVISIÓN

LA TRANSFORMACIÓN DE LA PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

THE TRANSFORMATION OF THE SCIENTIFIC PUBLICATION

Julio Mayol Martínez

Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Cirugía General

Palabras clave:Revista;
Artículo Científico;
Digitalización;
Acceso Abierto;
Redes Sociales;
Altmetrics.**Keywords:**Journal;
Scientific Article;
Digitalization;
Open Access;
Social Media;
Altmetrics.**Resumen**

La digitalización está generando cambios en el modelo de negocio y en las formas de difusión del conocimiento científico.

El acceso abierto es un nuevo modelo de negocio en el que se paga por la publicación de artículos para que sean completamente accesibles a los lectores. Su base es el derecho a la libre circulación de ideas, información y conocimiento de manera independiente a la propiedad de los derechos. Se han puesto en marcha iniciativas en Europa, Plan S, para que en 2020 todas las publicaciones de investigación financiadas con fondos públicos sean de acceso abierto.

Las tecnologías de la información y la comunicación han traído nuevas formas y canales de difusión científica. Los blogs y las redes sociales permiten difundir mensajes, imágenes, sonidos, vídeo e incluso transmisiones en directo, con nuevas métricas que miden el impacto inmediato de la difusión científica ("altmetrics"). Todo ello permite que la ciencia llegue directamente al usuario final, pero trae riesgos como la difusión de noticias falsas o el sesgo de confirmación por la creación de pequeños grupos con un efecto de caja de resonancia.

Abstract

The digital transformation is generating radical changes in the dissemination of scientific knowledge, from the business model to dissemination channels.

Open access is a new business model in which researchers pay for the publication of their articles and make them completely accessible to their readers. Its basis is the right to the free circulation of ideas, information and knowledge independently of the copyright. Plan S is an initiative launched by the European Commission in order to make mandatory that, by 2020, all research funded by Europe will be published in open access journals.

Information and communication technologies have brought new formats and channels for scientific dissemination into play. Blogs and social networks allow to globally share messages, images, sounds, video and even live broadcasts, with new metrics that quantify the immediate impact of scientific dissemination ("altmetrics"). Consequently, knowledge can directly reach the end user, while creating new risks, such as fake news or confirmation bias as a result of the echo chamber effect.

INTRODUCCIÓN

Epistemológicamente, el conocimiento puede clasificarse en explícito, aquel que es estructurado, almacenable y distributable, y tácito, que es desestructurado e intangible.

El proceso de difusión del conocimiento explícito tiene elementos formales e informales y se diferencia en dos tipos básicos, verbal y escrito. En ambos casos, y en relación con el número de individuos involucrados en el proceso, la transmisión puede ocurrir entre dos personas (de emisor a receptor), o entre múltiples individuos (uno o varios emisores para múltiples receptores). Aceptar este marco conceptual permite entender el impacto de las modificaciones tecnológicas y en el modelo de negocio que se han producido o se están llevando a cabo en este sector.

La difusión del conocimiento explícito es uno de los elementos clave en el ciclo de la investigación (1) y sin la cual hubiera sido imposible la revolución científica llevada a cabo por nuestra especie en los últimos 500 años. Actualmente, el avance de la digitalización está introduciendo profundos cambios, que afectan tanto a la manera en que se sostiene la publicación de los artículos como al formato utilizado para que el conocimiento se disemine. Conocer qué está pasando y cómo afecta a la investigación científica es clave para el progreso de una sociedad basada en el conocimiento.

Por ello, el objetivo de este trabajo es revisar cómo la aparición de internet y la transformación digital han traído nuevos modelos de negocio, y describir las nuevas formas, contenidos y canales para la difusión de conocimiento.

Autor para la correspondencia

Julio Mayol Martínez

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jmayol@ucm.es

LA REVISTA CIENTÍFICA TRADICIONAL

La primera revista científica periódica surge en el siglo XVII con la aparición de Philosophical Transactions (2), la revista de la Royal Society, que como una iniciativa financiada por su secretario, Henry Oldenburg, empezó a publicar artículos en 1665. Este hecho la convierte en la primera revista dedicada a la difusión de la ciencia. Entre los autores más famosos a lo largo de su historia se encuentran Isaac Newton, Benjamin Franklin, Charles Darwin, Alan Turing o Stephen Hawking. Caroline Herschel fue la primera mujer en publicar un artículo, que versaba sobre astronomía, en 1787.

Inicialmente, los trabajos remitidos a las revistas científicas eran seleccionados y revisados por el editor como criterio de calidad. No fue hasta la mitad del siglo XX cuando se puso en marcha el sistema de revisión por pares ("peer review") para evaluar la calidad y decidir la publicación (3). Brevemente, el editor/director de la revista remite el artículo a dos, o a veces tres, expertos (si no hay acuerdo entre dos) que, tras revisar el artículo, hacen recomendaciones de aceptación/revisión/rechazo de la publicación. La labor de los revisores no está recompensada monetariamente.

Desde su aparición, las revistas científicas han venido desempeñando cuatro grandes funciones que tienen como destinatarios tanto a los autores como a los lectores (4):

1. Registro: las publicaciones dan fe de la autoría de una idea con su fecha.
2. Certificación: garantía de calidad de la publicación a través de la evaluación por pares
3. Divulgación: diseminación de la información a la audiencia que sigue a la marca
4. Archivo: mantenimiento de un registro de la publicación de manera estable.

La relevancia de estas cuatro funciones para el progreso de la investigación y de las carreras académicas de los investigadores condujo a que "a lo largo de la segunda mitad del siglo XX" creciera el número de artículos científicos publicados casi exponencialmente, a la vez que aumentaba el número de revistas disponibles en todos los campos de la ciencia.

Especialmente sorprendente ha sido el incremento de las publicaciones en el terreno de la biomedicina. Tal como se representa en la Figura 1, y que corresponde a una búsqueda en la base de la National Library of Medicine de los Estados Unidos (PubMed/Medline), las publicaciones pasaron en treinta años de 59.063 artículos con la palabra clave "Medicine" en 1988 a 415.355 artículos con la misma palabra clave en 2018. El incremento fue igualmente significativo pero menor en cuanto a publicaciones que incluyeran la palabra clave "Surgery". En este caso se pasó de 57.030 artículos en 1988 a 184.056 en 2018.

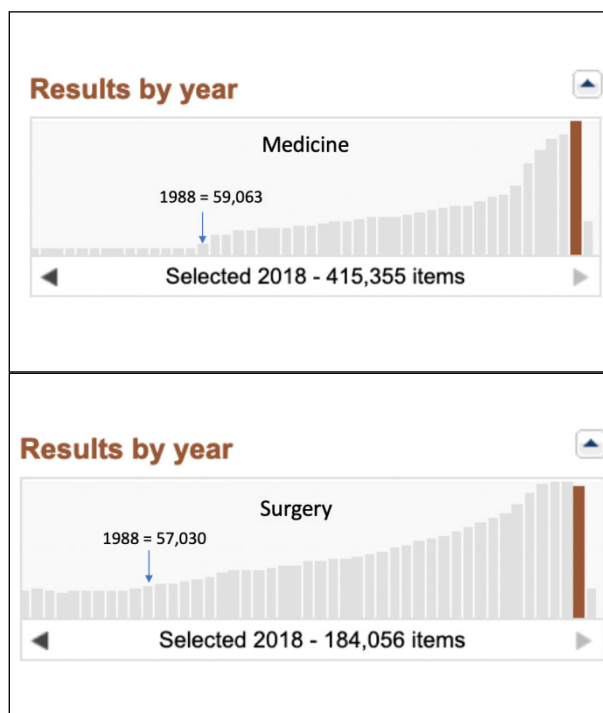


Figura 1. Evolución de las publicaciones registradas en Medline y accesibles con Pubmed con las palabras clave: Medicine y Surgery.

El resultado es que el mercado de las publicaciones científicas, tecnológicas y de medicina alcanzó miles de millones 2017, con más de 110.000 empleos en todo el mundo, de los que el 40% están en Europa (4). Las fuentes de ingresos fundamentales son las bibliotecas académicas (Figura 2).

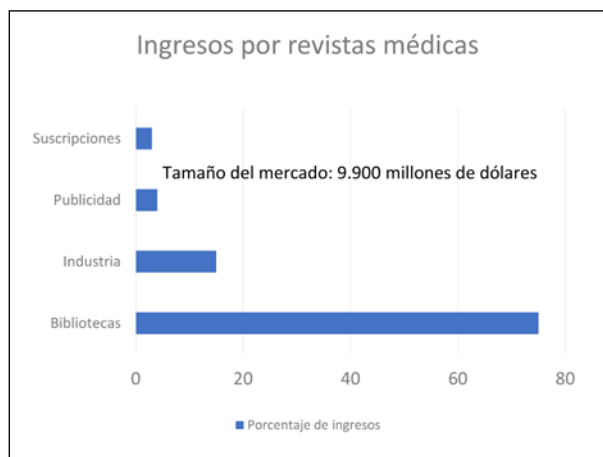


Figura 2. Tamaño del mercado de las publicaciones médicas en inglés y fuentes de financiación para el modelo clásico de revistas.

En este clásico modelo de negocio, los autores ceden sus derechos a las editoriales, a la vez que las instituciones académicas pagan por el acceso a las publicaciones que, en su mayoría, se han producido con financiación pública.

EL NUEVO MODELO DE NEGOCIO: ACCESO ABIERTO

Con el auge de los medios digitales e internet ha ido surgiendo un movimiento alrededor de un nuevo modelo de negocio para la publicación, lectura y uso de artículos científicos a partir de investigación financiada con fondos públicos: el acceso abierto (5). El principio que lo rige es la asunción como derecho fundamental de la libre circulación de ideas, información y conocimiento, que no puede ser bloqueado por el ejercicio de los derechos de propiedad por parte de las editoriales en el campo científico.

En España, la apuesta por la libre disposición de la investigación se concretó en la Ley de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación publicada en 2011, que posteriormente la Fundación Española de Ciencia y Tecnología (FECYT) plasmó en un documento de recomendaciones para el acceso abierto. Básicamente, se establece la obligación de los científicos españoles de hacer libremente disponibles sus publicaciones mediante el depósito de una copia de los trabajos en repositorios de acceso abierto (6).

Las tres formas de implementación de este movimiento son:

- Acceso abierto (dorado): pago por publicación de un artículo que queda abierto para uso de los lectores (revistas con modelo puro, es decir, que sólo publican artículos de acceso abierto, e híbrido, que combinan el modelo convencional con el nuevo).
- Acceso libre diferido: con limitación inicial al acceso durante un período fijo, transcurrido el cual los lectores pueden leer libremente los artículos.
- Auto-archivo (verde): depósito de los artículos en repositorios abiertos.

De las tres, la primera forma es la que va aumentando su presencia en el mundo editorial científico actual (5). Resumidamente, los autores, una vez conocida la aceptación del artículo por parte de la revista, deben pagar un cargo (Article Publication Charge, APC en inglés) para que el trabajo se publique. Cuando esto se hace, cualquier persona puede leer y/o descargarse el artículo. El resto del proceso editorial de evaluación, corrección, registro, divulgación, certificación y archivo perviven sin cambios. Normalmente, los costes de publicación se financian a través de los fondos solicitados y concedidos en proyectos públicos de investigación.

Dos iniciativas supranacionales están impulsando el acceso abierto: el Plan S y la Coalición S (7). La primera está liderada desde la Comisión Europea, que propone que toda la investigación financiada por fondos públicos de países miembros o de la propia Comisión sólo pueda hacerse en revista de acceso abierto para 2020. La segunda agrupa a organizaciones gubernamentales y no gubernamentales de países occidentales que impulsan, mediante financiación, el modelo.

Esta evolución abre nuevas vías, con oportunidades y riesgos, a las revistas tradicionales. Como ejemplo, el BJS (resultado de la integración de las anteriormente conocidas como British Journal of Surgery y European Journal of Surgery), además de mantener un modelo híbrido para la propia cabecera, se ha puesto en marcha una segunda cabecera, BJS Open, que sólo publica artículos en acceso abierto (8). El objetivo es poder mantener la publicación de la mejor investigación quirúrgica en un mundo editorial en el que van a convivir dos modelos distintos.

Uno de los mayores riesgos de este nuevo modelo es la aparición de “revistas depredadoras” (“Predatory journals”). Ante la facilidad de publicar contenidos en internet, aparecen nuevas publicaciones que cobran por divulgar artículos dentro de una revista digital con un deficiente o falso proceso de evaluación (9). Con frecuencia creciente, un investigador recibe mensualmente decenas de correos electrónicos (a la dirección que haya utilizado en una publicación de prestigio) solicitando el envío de un artículo a una nueva revista. Estas publicaciones carecen de valor desde el punto de vista académico y científico.

NUEVAS FORMAS DIGITALES DE COMUNICACIÓN CIENTÍFICA

La gran novedad asociada al nuevo modelo de financiación de la publicación científica es la transformación radical de los canales, contenidos y métricas que ha traído la digitalización.

En biomedicina, el primer gran avance para navegar por la literatura científica fue la aparición de repositorios de resúmenes de los artículos y buscadores, el principal de los cuales fue el desarrollado fue la National Library of Medicine con Medline y PubMed (10). Este modelo transformó la tediosa búsqueda de trabajos y el envío de las tarjetas de solicitud de copias a los autores. Más recientemente, plataformas como Web of Science, Google Académico, JSTOR o Scopus se han ido expandiendo, aunque cada una tiene un acceso y alcance diferentes, pues algunas son gratuitas e incluyen diferentes tipos de documentos. El resultado es que sus métricas para los investigadores (citas, índice H, etc) pueden diferir.

Además de estos repositorios, han aparecido nuevos canales de comunicación: las redes sociales (11). De ellas, las más utilizadas por profesionales son Twitter, Facebook, YouTube y LinkedIn, aunque entre los más jóvenes empieza a predominar Instagram.

Los mensajes en las redes sociales sirven para compartir texto, sonido, fotografías, vídeo, vínculos con artículos en repositorios e, incluso, transmisiones en directo desde cualquier punto del globo. Estos mensajes, especialmente cuando están colgados en una red de comunicación social como Twitter, llegan a cualquiera, profesionales, investigadores, periodistas, pacientes, ciudadanos. Y esto supone una revolución en el acceso a la información (11). La digitalización se salta el valor tradicional del agente interpuesto como intérprete del conocimiento y lo hace llegar, independientemente de su calidad, al usuario final.

El resultado es que no sólo las profesionales e investigadores, sino las organizaciones médicas, las revistas o incluso los congresos y asociaciones de pacientes han abierto sus propios perfiles en redes sociales y se han involucrado directamente en la difusión de sus propios contenidos con nuevos formatos (12, 13). Hay un especial interés en el uso de Twitter por los médicos, debido a la posibilidad de analizar directamente el impacto de una cuenta y de los contenidos que transmite mediante la explotación de los datos de la propia aplicación o mediante herramientas disponibles en línea (14).

Los nuevos consumidores de contenidos científicos no se comportan como en el siglo XX. La ubicuidad, conveniencia y el mínimo consumo de tiempo para tomar decisiones sobre la idoneidad de profundizar en un artículo son las características que dominan los nuevos formatos que impulsan la investigación (15):

1. Entradas a un blog, Facebook, LinkedIn on Instagram.
2. Tuits o entradas en la red de microblogging Twitter: texto, fotografías, sonido (podcast), vínculos a artículos, vídeo y transmisiones en directo.
3. Infografías estáticas o dinámicas (visual abstract), especialmente en Twitter.
4. Casos clínicos prácticos (p.e. #quickcase) en Twitter y Facebook.
5. Conversaciones en Twitter (en inglés Tweekchats).
6. Vídeos en plataformas como YouTube o Vimeo.

Estos elementos se pueden trazar y citar en los artículos publicados en revistas (Figura 4). Y al igual que ha ocurrido con los artículos, han llevado a modificar las métricas para valorar el impacto de un contenido y/o un artículo publicado en una revista tradicional.

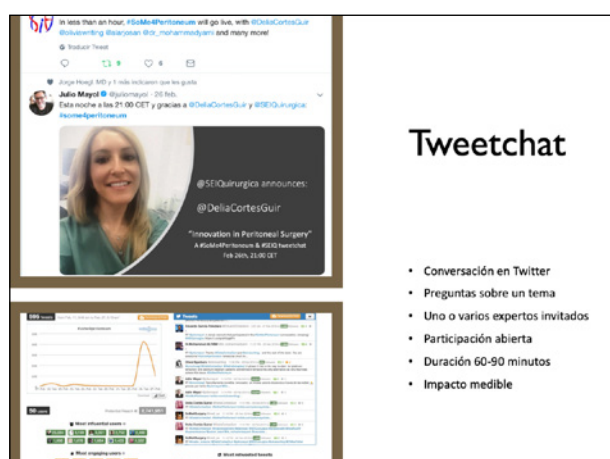


Figura 4. Ejemplo de conversación de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas y métrica científica en Twitter.

Las métricas alternativas (conocidas comúnmente por la denominación "altmetrics") se han popularizado desde que las publicaciones circulan por las redes sociales (16). Actualmente, es posible medir el número de ve-

ces que un contenido publicado en Twitter se lee (interacciones) y las veces que se abre el enlace que contiene (interacciones) tal como se ve en la Figura 3. También se puede medir el número de veces que un artículo se comparte, lo cual ha llevado a cuatro compañías e instituciones académicas (London School of Economics, Wiley, Taylor & Francis y el Smithsonian) a crear Altmetric, un indicador que cuantifica casi en tiempo real el impacto de un trabajo en medios de comunicación digitales y convencionales, así como las citas recibidas (17).



Figura 3. Medición diaria del número de visualizaciones (impresiones) y apertura de contenido (interacciones) en un período de 28 días de las entradas publicadas en Twitter a través de Twitter analytics.

Estos nuevos canales y formas de difusión científica tienen nuevos riesgos, como consecuencia de la potencial manipulación: el efecto de "noticias falsas" y el de las cámaras de resonancia (18,19) que pueden proliferar en Twitter. En el primer caso, se pueden difundir noticias científicas sin ninguna validez ni respaldo experimental, totalmente fabricadas. En el segundo caso, un investigador puede terminar conectado a un número limitado de cuentas que refuerzan una única percepción, es decir, que se autoalimenten favoreciendo un sesgo en toda la información que se distribuye. En ambos casos, hay análisis publicados que demuestran que las noticias falsas son fácilmente identificables por su comportamiento y difusión dentro de la red (20), mientras que el efecto de cámara de resonancia puede desaparecer por la variedad y el número de cuentas con las que se conecta un científico en Twitter (21).

CONCLUSIONES

Resumidamente, se puede concluir que:

- La comunicación científica sigue creciendo en volumen, especialmente en el área de la medicina.
- Se ha introducido y está proliferando un nuevo modelo de negocio: el Acceso Abierto
- Existen nuevas formas y canales de divulgación de la investigación a través de las redes sociales
- La digitalización ha hecho posible nuevas formas de medir el impacto de la publicación científica.
- También han surgido nuevos riesgos de la divulgación científica digital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ware M, Mabe M. The SMT 2015. https://www.stm-assoc.org/2015_02_20_STM_Report_2015.pdf [último acceso 15/04/2019]
2. The Royal Society. <https://royalsociety.org/journals/publishing-activities/journal-collection-science-in-the-making/> [último acceso 15/04/2019]
3. Spier R. The history of peer review. *Trends Biotechnol* 2002;20:357-358.
4. Johnson R, Watkinson A, Mabe M. The SMT 2018. https://www.stm-assoc.org/2018_10_04_STM_Report_2018.pdf [último acceso 15/04/2019]
5. What is open Access? <https://preview.springernature.com/gp/open-research/about/what-is-open-access> [último acceso 15/04/2019]
6. Hacia un acceso abierto por defecto. <https://www.recolecta.fecyt.es/node/914> [último acceso 15/04/2019]
7. Coalition S <https://www.coalition-s.org/about/> [último acceso 15/04/2019]
8. BJS Open. <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/24749842> [último acceso 15/04/2019]
9. Beall J. Predatory publishers are corrupting open access. *Nature* 2012;489:179.
10. About Medline and Pubmed. <https://www.nlm.nih.gov/bsd/pmresources.html> [último acceso 15/04/2019]
11. Wexner SD, Petrucci AM, Brady RR, Ennis-O'Connor M, Fitzgerald JE, Mayol J. Social media in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2017;19:105-114.
12. Chapman SJ, Mayol J, Brady RR. Twitter can enhance the medical conference experience. *BMJ* 2016;19;354:i3973.
13. Segura Sampedro JJ, Morales Soriano R, Ramos Rodríguez JL, González-Argente FJ, Mayol J. Twitter® use and its implications in Spanish Association of Surgeons meetings and congresses. *Cir Esp* 2018; 96:352-356.
14. Søreide K, Mackenzie G, Polom K, Lorenzon L, Mohan H, Mayol J. Tweeting the meeting: quantitative and qualitative twitter activity during the 38th ESSO conference. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:284-289.
15. Mayol J, Dziakova J. Value of social media in advancing surgical research. *Br J Surg* 2017;104:1753-1755.
16. Priem J, Taborrelli D, Groth P, Neylon C. Almetrics: A manifesto 2010. <http://altmetrics.org/manifesto> [último acceso 15/04/2019]
17. Altmeteric. <https://www.altmetric.com/> [último acceso 15/04/2019]
18. Green S. Science and journalism in the age of fake news. <https://www.wiley.com/network/societyleaders/research-impact/science-and-journalism-in-the-age-of-fake-news> [último acceso 15/04/2019]
19. Törnberg P. Echo chambers and viral misinformation: modeling fake news as complex contagion. *PLoS ONE* 2018; 13: e0203958.
20. Del Vicario M, Bessi A, Zollo F et al. Echo chambers in the age of misinformation. *Proc Nat Acad Sci.* 2016, 113: 554-559.
21. Côté IM, Darling ES. Scientists on Twitter: preaching to the choir or singing from the rooftops? *FACETS* 2018; 3(1): 682-694.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Mayol-Martínez J.

La transformación de la publicación científica

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 49–53

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev09

HISTORIA DE LAS PRIMERAS LARINGECTOMÍAS

HISTORY OF FIRST LARYNGECTOMIES

María Cruz Iglesias Moreno, Adriana Poch Pérez-Botija, Joaquín Poch Broto

Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Otorrinolaringología Madrid

Palabras clave:

Historia laringectomía total (LT); Laringectomía parcial vertical; Laringectomía horizontal supraglótica; Billroth; Glück; St- Clair Thomson; Alonso.

Keywords:

History total laryngectomy (TL); Vertical partial laryngectomy; Supraglottic horizontal laryngectomy; Billroth; Glück; St-Clair Thomson; Alonso.

Resumen

Durante el siglo XIX se describirán muchas técnicas quirúrgicas gracias al rápido desarrollo científico y tecnológico y a la introducción de la anestesia general. Entre estos nuevos procedimientos, Billroth realizó la primera laringectomía total en 1873 y aunque la gran cantidad de muertes postoperatorias y los pobres resultados oncológicos dividieron a la comunidad médica, se demostró que era posible vivir sin laringe y por lo tanto que la técnica era viable. Sin embargo, no fue hasta las modificaciones de Glück de la última década del siglo XIX cuando la laringectomía se convirtió en una técnica segura y efectiva. La cirugía parcial, especialmente la laringectomía vertical no tuvo su valor real hasta que sus verdaderas indicaciones fueron entendidas, para la cual la codificación de St-Clair Thomson fueron de crucial importancia.

La descripción de la laringectomía supraglótica de J.M Alonso en 1947 cerró el círculo alcanzando un punto en el que los resultados funcionales y oncológicos no difieren de los obtenidos hoy en día.

Abstract

Many surgical techniques were described during the 19th century, due to the quick development of science and technology and the introduction of general anesthesia. Among these new procedures, Billroth performed the first total laryngectomy in 1873 and although the burden of postoperative deaths and poor oncological results divided the medical community, it was shown that life without a larynx was possible and therefore, the technique was feasible. However, it was not until Glück's modifications in the last decade of the 19th century that total laryngectomy was safe and effective. Partial surgery, and especially vertical laryngectomy did not have its actual value until the real indication was understood, for which the codification of St-Clair Thomson was of paramount importance.

The description of supraglottic laryngectomy by J.M Alonso in 1947 brought the circle to an end, reaching a point in which functional and oncological results are not so different from those obtained nowadays.

INTRODUCCIÓN

El siglo XIX fue absolutamente disruptivo en todas las áreas de la actividad humana occidental y esto tuvo un impacto fundacional en la medicina moderna y por supuesto, cualquier técnica quirúrgica que se estudie no puede prescindir de ese contexto de evolución acelerada, donde cada nuevo hallazgo, en cualquier campo científico tenía repercusión inmediata en áreas limítrofes.

Desde un punto de vista quirúrgico la disección del cadáver, como maestro de cirujanos, se hizo con una visión mucho más fisiopatológica y la fisiología, a través de experimentos conducidos en animales, se constituyó en una línea básica de investigación quirúrgica. Aunque todas las grandes escuelas quirúrgicas europeas participaron de ambos criterios de aprendizaje y progreso, muchas veces y a mediados del siglo, el énfasis que se hiciera sobre la anatomía o la fisiopatología marcó claramente algunas escuelas. En el caso de las Laringectomías la experimentación animal habría de ser decisiva.

En esta breve introducción donde es imposible hacer un repaso pormenorizado de todos los avances que se dieron en la ciencia médica, haremos sólo un sumarisimo resumen de algunos aspectos que inciden directamente en el desarrollo de la cirugía.

ANESTESIA (1)

La eliminación completa del dolor durante el acto quirúrgico fue el factor decisivo que permitió el desarrollo de la cirugía moderna, de tal forma que antes de la misma, la cirugía podía ser considerada como un conjunto de técnicas que permitían tratamientos de heridas y/o amputaciones, reducción de fracturas, etc. La anestesia permitió convertir la cirugía en un procedimiento intrusivo apto para abordar las enfermedades de órganos profundos.

Los grandes hitos de la misma son bien conocidos y pertenecen casi al acervo de la cultura popular como la introducción del óxido nítrico o gas hilarante (Ho-

Autor para la correspondencia

Joaquín Poch Broto

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: jpochbroto@hotmail.com

race Wells, 1844) o el éter (Morton 1846). Este último se adoptó como anestésico para gran número de operaciones, pero no era especialmente adecuado para intervenciones sobre la laringe debido a la irritabilidad bronquial que provoca, en las primeras laringectomías se solía usar el cloroformo introducido por James Simpson en 1847 y se continua usando hasta bien entrado el siglo XX, en que es abandonado por la introducción de barbitúricos por vía intravenosa en la década de 1920-1930 y/o anestésicos inhalatorios del tipo de los halogenados. Aún así, la popularidad del cloroformo siempre se vio siempre empañada por sus frecuentes complicaciones como arritmias potencialmente mortales y a su hepatotoxicidad, esto obligaba a “cloroformizaciones” muy superficiales, que con frecuencia se complementaban con anestesia local. Cuando el paciente estaba traqueotomizado el cloroformo se administraba a través de un largo tubo, al final del cual se encontraba un embudo lleno de algodón sobre el que se iba derramando el cloroformo y al paciente se le mantenía siempre con respiración espontánea (Fig. 1).



Figura 1. Embudo de Trendelenburg para la administración de cloroformo a través de la cánula de traqueotomía.

ANESTESIA LOCAL

En todo el siglo XIX el único anestésico local disponible fue la cocaína aislada por Albert Nieman en 1859, fue utilizada en cirugía por primera vez por Halsted en 1884 como anestésico troncular y posteriormente por muchos cirujanos para complementar la anestesia general. La novocaína se introdujo en 1904 y la adición de adrenalina a la misma un año más tarde. La drástica disminución de efectos secundarios respecto a la cocaína hace que se popularice rápidamente y no es infrecuente, por lo menos hasta 1930, la utilización de anestesia local para la práctica de laringectomías con éter o cloroformo.

La cocaína como anestésico tópico fue introducida por Karl Foller hacia 1884, siendo especialmente útil para la laringoscopia.

REPOSICIÓN DE VOLUMEN INTRAVASCULAR

Existen precedentes muy antiguos de reposición de líquidos en la epidemia de cólera de 1831 de Londres. De todas formas hasta 1889 no se aceptó la solución salina al 0.9% para la reposición de volumen; fueron las llamadas soluciones cristaloideas, cuyas limitaciones en el mantenimiento del volumen circundante se hacen patentes en la Primera Guerra Mundial.

Las transfusiones de sangre aparecen aunque con limitaciones a partir de los trabajos de K. Landsteiner (1901), que describe los tipos A, B, O y en 1940 el factor Rh. El método de conservación de sangre para su uso diferido mediante la adición de citrato fue desarrollado en 1914 y la utilización de plasma no se establece hasta la década de 1940 a partir de los estudios de Ch. Drew.

ASEPSIA Y ANTISEPSIA

Hacia 1873-74, fecha de la primera laringectomía total, las ideas de Semmelweis y Lister habían ido permeando la práctica habitual de todos los servicios de cirugía, no sin reticencia y a veces con oposición frontal. Curiosamente un avance de semejante magnitud tuvo poco impacto en la supervivencia de la laringectomía hasta la última década del siglo XIX, de tal forma que los enfermos morían de bronconeumonías o mediastinitis, hasta la introducción de modificaciones técnicas que impidieran la caída masiva de alimentos y saliva sobre la herida quirúrgica y la tráquea. La disminución de mortalidad no se produjo por tanto como consecuencia del método antiséptico sino a raíz de un cambio de técnica quirúrgica que luego comentaremos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La obra de Virchow (2) (1821-1902) “Patología celular...” es de 1858 y representa por un lado, la adaptación a la patología de la teoría celular de Schwann y Schleiden y al mismo tiempo se puede considerar, como el texto fundacional de una nueva disciplina con una extraordinaria importancia en el desarrollo posterior de la medicina y por supuesto de la laringología. Cuando se realizan las primeras laringectomías los conceptos de benignidad y malignidad están bien establecidos y son bien conocidos así como los tumores de estirpe epitelial y conjuntiva. Aún así, algunos datos hasta finales de siglo XIX son difíciles de interpretar, uno de ellos es la relativa alta frecuencia de “sarcomas” con buena supervivencia, que no es compatible con las estadísticas que se van elaborando a partir del siglo XX. No siempre es fácil distinguir sífilis de TBC y como veremos la biopsia preoperatoria suscita grandes controversias hasta por lo menos los años 30 del siglo XX.

LA LARINGOLOGÍA

La descripción de procesos, cuyos síntomas parecen coincidir con los del cáncer de laringe, se encuentran en Asclepiades de Bitina (91 a. de C.) y en Galeno (3). Si bien, este último, sólo habla de una úlcera en la garganta, que posiblemente pudo estar en orofaringe. Es en la obra de Morgani (4), donde encontramos las primeras descripciones modernas en dos casos de autopsia, que se corresponden, sin lugar a duda, con cánceres de laringe, curiosamente uno de ellos subglótico; constante esta que se repetirá con cierta frecuencia hasta principios de siglo XX, en el que empieza ya a considerarse una rareza.

En terminología usada antes del siglo XIX, las enfermedades de la laringe se conocían como Cynanche traquealis (5). Con posterioridad, se habla de angina y tisis en un sentido muy diferente al que se le da en la actualidad.

En el libro de Trousseau de 1837 (6), el término de ptisis se utiliza en el sentido de cualquier alteración crónica de la laringe que pueda causar consunción o muerte. En este sentido diferencia cuatro grandes grupos: tisis laríngea simple, tisis sífilítica, tisis carcinomatosa y tisis tuberculosa. En cualquier caso, de la lectura de esta obra se desprende que las enfermedades granulomatosas no se distinguían con claridad, máxime que a veces, como todavía ocurre hoy, tuberculosis y cáncer se asociaban con cierta frecuencia y que algunas formas de sífilis son indistinguibles macroscópicamente de un carcinoma.

Hay que tener en cuenta que casi un 30% de las tuberculosis pulmonares desarrollaban tuberculosis laríngea, y no menos del 15% de las sífilis terciarias tenían afectación laríngea (7).

Hasta bien entrado el siglo XIX el cáncer de la laringe es una preocupación menor y no tanto por la dificultad de diagnóstico y posibilidad de tratamiento, sino porque objetivamente debe ser muy poco frecuente; de hecho Cornic y Ranner en 1876 (8) consideraban la enfermedad sumamente rara, en unos años en los que, sin embargo, la enfermedad es bien conocida y se están haciendo las primeras laringectomías.

Las enfermedades infecciosas graves representan sin duda, el grueso de la patología laríngea: tuberculosis, difteria, crup del recién nacido, etc. Mientras que el cáncer de laringe es un problema epidemiológicamente poco relevante. Hay que tener en cuenta que se trata de una patología de la edad adulta. Sin embargo, a principios del siglo XIX, la esperanza de vida era sólo de 30 años y mejorará solo en 10 años a lo largo del siglo. Por otro lado, el cáncer de laringe está ligado a factores etiológicos muy concretos, tabaco básicamente, cuyo consumo masivo por amplias capas de la población todavía no se había producido, ya que esto debe considerarse como un efecto negativo del desarrollo económico del siglo XX.

Vemos, pues, que en la 1ª mitad del siglo XIX la alta tasa de enfermedades infecciosas, la baja expectativa de vida de la población y el impacto del tabaco relati-

vamente menor, hacen del cáncer de laringe una preocupación secundaria para los médicos de esta época. A ello hay que añadir una compresión muy limitada del cáncer como entidad nosológica, así como la imposibilidad absoluta de exploración de la laringe in vivo.

Estos dos últimos aspectos de la cuestión que nos ocupa cambian de una forma radical en la década de 1850 a 1860.

LARINGOSCOPIA

Efectivamente, en 1855 Manuel García inventa el laringoscopio y, con él, la laringoscopia (9), y en 1858 Virchow publica su monumental obra (2). Aunque Müller, maestro de Virchow, desarrolla el concepto de célula normal y patológica, es bajo el magisterio de este último, cuando el concepto evoluciona hasta convertirse en piedra angular de la anatomía patológica moderna. A título de anécdota no deja de ser paradójico, que Müller llegara a la conclusión de que “los análisis químicos y microscópicos nunca serían medios adecuados para el diagnóstico quirúrgico” (10).

Si es cierto que para la medicina existe un antes y un después de Virchow, en el caso concreto de la laringología existe también un antes y un después de Manuel García, ya que el impacto de la laringoscopia en Medicina conduce a la creación de una nueva especialidad y, por supuesto, en el diagnóstico del cáncer de laringe, supone la posibilidad de hacer diagnósticos relativamente precoces.

Antes de la laringoscopia la única posibilidad de exploración de la laringe era su palpación interna. El mismo Trousseau había mantenido la imposibilidad de visualizar la laringe, ya que la epiglotis impediría su visión interior.

Antes de García, los intentos de ver la laringe proceden del campo médico; así los de Levret (1743), Bozzini (1804), Šecin (1827), Babington (1829), Avery (1844). Estos dos últimos muy parecidos conceptualmente, al sistema de García (11, 12).

El trabajo de García (9), en el que da cuenta del laringoscopio, fue leído por el Dr. Sharpey en la Royal Society de Londres el 22 de mayo de 1855 con el título “Physiological observation on the human voice”. La descripción del laringoscopio y su técnica de utilización es extremadamente escueta; son apenas 11 líneas que transcribo de la traducción de A. García Tapia (11):

“El método seguido es muy sencillo. Consiste en colocar en la garganta de la persona que se observa, sobre el velo del paladar y la úvula, un pequeño espejo provisto de mango largo y de apropiada curva. Enseguida se coloca el sujeto frente al sol a fin de que los rayos luminosos, cayendo sobre el espejo, puedan ser reflejados hacia el interior de la laringe. Si el observador quiere experimentar sobre sí mismo, debe recoger los rayos solares mediante un segundo espejo y dirigirlos hacia el espejillo colocado en la úvula”.

No da más explicaciones y a continuación la larga memoria prosigue con una buena descripción de la posición de las cuerdas en los registros de pecho, cabeza y falsete y enuncia, con 100 años de adelanto, algo muy parecido a la teoría mioelástica de la fonación. En ese momento le interesa mucho más explicar cómo funciona la laringe que perderse en comentarios acerca del espejito. En su autobiografía, escrita a los 85 años, se recrea algo más en el laringoscopio y su incubación mental. En una entrevista concedida a García Tapia (11) en Londres, en su centenario, da una clave fundamental de su primer éxito autoscópico: “Yo tengo un gañote muy dócil que me permitió esta maniobra sin protestas”.

Porque efectivamente García, realizó las primeras observaciones sobre su propia laringe, luego utilizaría, sin duda, la de sus alumnos; y no debió tener grandes dificultades de observación, ya que en general, la observación de la laringe del cantante lírico profesional no suele ofrecer dificultades.

La comunicación de García en Londres, se recibió con la natural indiferencia en muchas de estas situaciones y el asunto habría quedado en el olvido sin la sagacidad de Von Turk, que habiendo leído la memoria pasa todo el verano de 1857 investigando con el invento de García en las salas del Hospital General de Viena. Puesto que sigue usando la luz solar, abandona la investigación en otoño de ese año.

En el mes de noviembre Czermack, que tiene noticia de los trabajos de Turk, comienza sus experiencias en Budapest, venciendo poco a poco todas las dificultades. Sustituye la luz natural, tan inconstante en esas latitudes por luz artificial, e introduce el espejo de Rouette para concentrar la luz.

Turk y Czermack tuvieron públicamente su pequeña bronca particular. Mientras Turk acusa al húngaro de apropiación indebida de los derechos de autor, éste responde que Turk falsea los hechos, al no haber reconocido su deuda con García, lo cual deberá hacer en un artículo de 1860. La polémica se debió embrollar lo suficiente para que el Instituto Imperial de Francia otorgara el premio de medicina y cirugía a ambos en 1860, sin querer entrar en el fondo de la polémica sobre la paternidad, que, por otra parte, en asuntos de esta índole, casi siempre es compartida.

Morell Mackenzie (7), muy alejado ya del problema, veinte años después, afirma que: “García inventa la técnica de la laringoscopia, Turk la aplica en medicina y Czermack es el creador del arte de la laringoscopia”.

Debe añadirse que el propio Mackenzie desarrolló el arte de la manipulación quirúrgica de la laringe, con pinzas curvas dirigidas visualmente mediante laringoscopia. Mackenzie, además, recalcó siempre la importancia de la biopsia laríngea como técnica habitual de evidencia diagnóstica.

En cualquier caso, la laringoscopia requería habilidades especiales. La luz, en el mejor de los casos, era escasa ya que la primera bombilla de Edison no aparece hasta 1879 y aún tarda algunos años en introducirse en las clínicas laringológicas. Por otra parte, los reflejos nauseosos dificultan la exploración de algunos enfer-

mos, lo que se intenta evitar con toques de cloroformo o éter, pulverizaciones con tánico o sencillamente con hielo en la boca.

Aunque Morell Mackenzie afirma en su libro de 1882 (7) haber visto más de 10.000 pacientes con los rudimentarios sistemas señalados, no cabe duda de que la introducción, por Karl Foller en 1884, de la cocaína como anestésico tópico representa un hito en la historia de la laringología, ya que permite no sólo la exploración de la laringe en los pacientes más difíciles, sino también la manipulación endoscópica y, por supuesto, la biopsia en unas condiciones absolutamente inconcebibles poco antes.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En sus inicios, la cirugía de la laringe presenta dos alternativas: o bien la traqueotomía paliativa, practicada por primera vez en 1833, o bien la apertura de la laringe mediante laringofisura y extirpación a la demanda con cureta o tijera (13).

Según Sánchez Rodríguez (3), la primera laringofisura por cáncer la realiza Ehrman de Estrasburgo en 1844, tras diagnosticar un tumor histopatológicamente a partir de fragmentos expectorados por el propio enfermo, y abre la laringe para extirpar un tumor excrecente, vegetante y papilar, que asentaba sobre la cuerda vocal izquierda. Se suceden casos similares operados por Buck (1851), Sands (1863) y Jacob de Silva Solis-Cohen (1867) (14) en Filadelfia, a quien se atribuye la primera curación quirúrgica de un cáncer de laringe. El enfermo sobrevive 20 años sin recidiva. En cualquier caso, la cirugía hasta finales de siglo daba unos resultados pésimos.

Von Bruns presenta en 1878 20 casos de los cuales sólo 2 sobreviven más de un año y sólo 1 muere sin recidiva local, a causa de un cáncer de pulmón y cápsula suprarrenal (7).

A propósito de esta estadística, Mackenzie comenta en su obra que el término medio de supervivencia después de la operación apenas llega a 10 meses, mientras que, con frecuencia, la traqueotomía prolonga más tiempo la vida del enfermo. Los resultados de la clínica de Billroth (5), entre 1870 y 1884 son igualmente decepcionantes. Sendziack (15) en 1897 no da una supervivencia mayor del 8,7% para la laringofisura y apenas del 11% para otras resecciones parciales. Esto explica que sean muchos los que prefieran la traqueotomía paliativa.

LARINGECTOMÍA TOTAL

La posibilidad teórica de realizar una laringectomía total había sido llevada a la práctica en perros por Albers en 1829, por indicación de Langebeck, el maestro de Billroth y de Glück quien será por cierto el último de sus grandes discípulos.

En 1870, Czerny, por encargo de Billroth, había practicado laringectomías también en perros, demostrando

la viabilidad de la operación y, por supuesto, establece las bases de la técnica quirúrgica. Czerny (16) operó 5 perros, siguiendo el trabajo de Alberts y diseñó una complicada cánula fonatoria para restaurar la fonación de los mismos, 4 murieron en el postoperatorio inmediato por neumonía aspirativa pero en 1 en el que había suturado la tráquea a la piel, alcanzó el mes de vida y parece ser, según refiere, que ladraba con cierta facilidad. En última instancia se concluyó que desde un punto de vista fisiopatológico la operación era “perfectamente factible y que llegado el caso podría practicarse en un ser humano”.

En noviembre de 1873 ingresa en la clínica de Billroth un paciente, profesor de religión de 36 años, que sufría ronquera desde hacía tres años y a quien Stork había estado tratando de un tumor subglótico con cauterizaciones de nitrato de plata e inyecciones de hierro. Se había hecho análisis anatomopatológico del tumor con resultado de carcinoma. Billroth practicó una laringofisura con sección de cricoides y tiroides, extirpando el tumor con cureta y tijera curva. El tumor, según la norma de la época, recidiva en muy poco tiempo produciendo disnea.

El 31 de diciembre Billroth decide repetir una operación muy similar y, tras haber dormido al paciente con cloroformo y abierta la laringe, comprueba que la lesión es incompatible con cualquier extirpación parcial, por lo que manda despertar al paciente para pedirle permiso para una laringectomía total. Con la traqueotomía practicada, sangrando, tosiendo y medio inconsciente, tal vez no se dieran las circunstancias más idóneas para un consentimiento informado tal como hoy lo entendemos; en cualquier caso el paciente asiente y la proximidad de la Nochevieja no interrumpe el progreso de la cirugía. Se vuelve a dormir al paciente y Billroth amplía la incisión vertical hasta el hioides, separando a ambos lados los tejidos blandos. Se usó una cánula de Trendelenburg (Fig. 2) de caucho vulcanizado con taponamiento muy parecido a los de las cánulas actuales pero en vez de ser rellenado con aire se rellenaba con agua, a pesar de ello la cánula resbalaba y debía ser reintroducida cada vez taponando mediante esponjas para que no entrara demasiada sangre en la tráquea. La laringe se extirpó de abajo hacia arriba incluyendo dos anillos traqueales dejando parte de la epiglotis y el hioides porque le pareció que no estaba invadida. Se dieron unos puntos de aproximación en hipofaringe, dejando una gran brecha faríngea que no se suturó a piel dejando por tanto un gran faringostoma, con el objeto de poder introducir luego una cánula fonatoria, esta práctica se mantendría hasta finales del siglo. Se despertó al paciente administrándole vino a través de un tubo, lo cual era una práctica relativamente corriente en la época. El postoperatorio inmediato no estuvo exento de preocupaciones ya que en esta época la hemostasia se hacía fundamentalmente por forcipresión, forcitorsión y/o lavado con presión y “observación”, (se utilizaban muy pocas suturas, que a juicio de la época podrían representar cuerpos extraños) a las 4 horas se presentó una hemorragia de una arteria laríngea, que fue ligada con dificultad por la expectoración y agitación del paciente. Éste a pesar de todo, evoluciona muy favorablemente y a los 18 días está en condiciones de deglutir sólidos, y a los 21 días se coloca una “laringe artificial”. El paciente muere por recidiva a los 7 meses de la intervención (17).

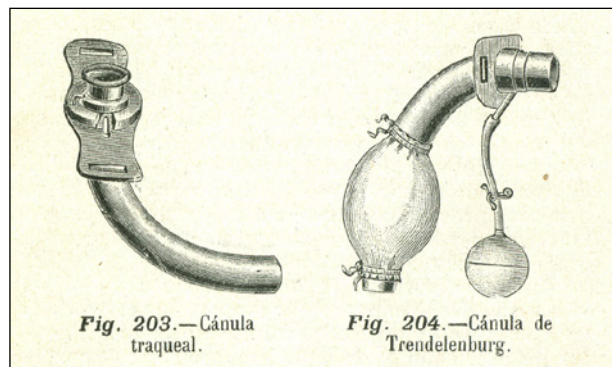


Figura 2. Cánula de Trendelenburg donde el balón se hincha con agua para impedir la caída de sangre en la vía aérea. (Tomado de Otto Zuckerkandl. Atlas Manual de Cirugía operatoria. Valencia: Pubul y Morales, 1901. Pág 272).

Billroth inicialmente pensó que cerrando completamente la faringe impediría el paso de saliva y alimentos a tráquea pero después de su primera experiencia no estimo que esto fuera un problema de relevancia. Billroth extrajo 2 consecuencias importantes, primera que hubiera sido preferible haber realizado la laringectomía en un estadio más precoz y en segundo lugar que para evitar la recurrencia se debió haber extirpado la epiglotis con el resto de la laringe.

La laringe artificial que había diseñado Czerny no se adaptaba bien al ser humano y Gussenbauer por encargo de Billroth diseñó una cánula fonatoria específica para el ser humano, (Fig.3) en el 3^{er} Congreso anual de cirugía de la Sociedad alemana de cirugía Gussenbauer no solo describe la operación realizada por Billroth sino que además presenta la primera prótesis para la restauración de voz. Estaba construida en caucho vulcanizado (había sido inventado en 1844 por Goodyear, y tenía ya múltiples aplicaciones) la parte traqueal se introducía primero y luego la “chimenea” o parte faríngea lo cual requería una gran destreza por parte del cirujano. Después de esta prótesis se siguieron diseñando otras distintas como la de Fouliss (1877) que describe una basada en la de Gussenbauer aunque algo más simple, Burns identifica algunas de las desventajas de la prótesis de Gussenbauer y construye una cánula de plata y donde la válvula superior está construida en gutapercha, hasta finales de siglo se desarrollaron múltiples variantes que en muchas ocasiones se construían para un paciente concreto, una de las más complejas fue la diseñada por Pean (18) en una fecha tan tardía como 1895 (Fig. 4 y 5) y se trataba de una cánula especialmente compleja puesto que consta de dos tubos uno que conectan la cavidad oral con el esófago y otro encargado de conducir el aire desde la tráquea hacia la boca, en aquella ocasión se trataba de una intervención muy extensa en la que al cirujano al final de la misma solo le quedó una pequeña franja mucosa entre el esófago y la orofaringe y al suturar los borde de la piel a la mucosa quedó un faringostoma muy largo pero también muy estrecho. En el trabajo de Pean que comentamos se recogen 37 observaciones similares en las que 24 enfermos habían fallecido entre 1 día y los 7 meses siguientes a la operación, 4 estaban vivos pero con recidiva hasta los 14 meses y 8 estaban libre de enfermedad a los 12 meses, que era un criterio de curación aceptado en la época, en este trabajo resalta mas la complejidad de la solución protésica y la revisión bibliográfica que la operación en si misma que aunque es muy compleja ya había sido practicada con anterioridad.

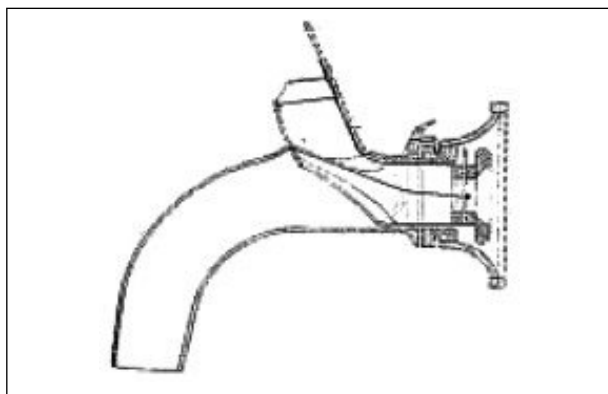


Figura 3. Cánula fonatoria de Güssenbauer.

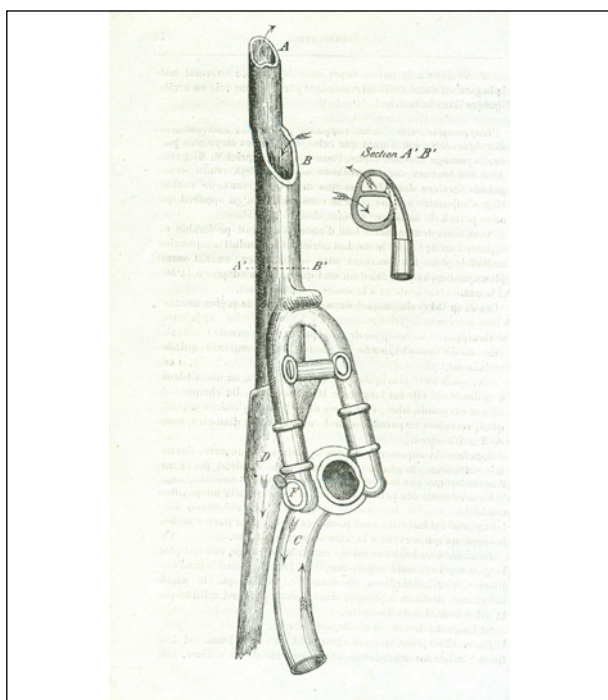


Figura 4. Cánula fonatoria de Pean.

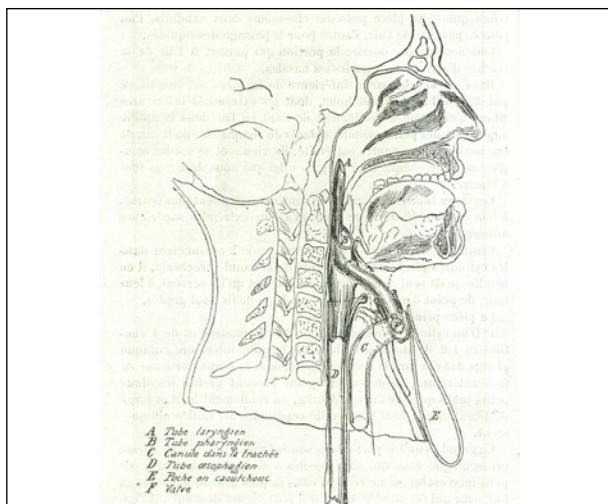


Figura 5. Cánula de Pean en posición..

Estas cánulas o laringes artificiales como se las llamó con frecuencia requerían un faringostoma muy amplio con el riesgo constante de neumonía por aspiración, riesgo que se mantuvo hasta la modificación radical de la técnica por Glück. Es curioso señalar que en 1925 RG Brown (19) de Australia diseñó una prótesis consistente en un espéculo de oído construido en oro que llevaba incorporado un pequeño diapasón, la prótesis se insertaba a través de una fístula traqueoesofágica y el paciente se lo quitaba para comer, es el antecedente más antiguo que conocemos de las modernas prótesis fonatorias.

La primera laringectomía con éxito a largo plazo la realizó Botini en Turín, en 1875. El paciente se encontraba bien a los tres años de la intervención (7). Bien es cierto que se trataba de un sarcoma, lo que en la terminología de la época significaba tumor de malignidad intermedia y que hoy nos resulta difícil de interpretar, aunque es posible que se tratase de un condrosarcoma o simplemente un diagnóstico equivocado o incompatible con nuestros actuales conocimientos.

La primera laringectomía española, decimoséptima del mundo, la realiza Federico Rubio (20) el 11 de mayo de 1878, presentando el caso en la Real Academia Nacional de Medicina. Se trataba de un varón de 41 años con necrosis de los cartílagos laríngeos y tal estado de disnea, que hace pensar a Rubio que la única solución del caso es la laringectomía total; se trataría, incluso en nuestros días, de un caso particularmente complejo por la gran tumefacción prelaríngea que borraba las referencias anatómicas y le obligó a operar guiándose por el tacto. Al presentar la pieza quirúrgica en la Real Academia Nacional de Medicina explicó las lesiones desde un punto de vista macroscópico, pero no había creído necesario el examen histopatológico. Probablemente el caso de Rubio se tratase de una sífilis terciaria o, tal vez, de un cáncer aunque da un dato interesante y es que la operación fue prácticamente exangüe y esto ocurre en determinados cuadros sépticos del cuello lo cual no es incompatible con que en la intervención se apreciara una apertura de la laringe hacia los espacios cervicales, al no haber examen histopatológico son posibles múltiples especulaciones. El paciente falleció al 5º día de la intervención a causa de neumonía y sepsis generalizada, pero la comunicación de Rubio contiene observaciones llenas de sentido ético y clínico, conocía perfectamente todas las intervenciones previas, comenta especialmente la de Langebeck y manifestó que uno de los riesgos que le habían preocupado era la hemorragia que tanto había dificultado la operación del cirujano alemán. Las consecuencias que extrajo son las propias de un buen cirujano y de un hombre sumamente inteligente. Viene a decir que aunque la operación era de gran riesgo y muy baja supervivencia el riesgo de la enfermedad era mayor y la muerte prácticamente segura si no se practicaba la intervención.

Entre 1873 y 1879 se conocen y están bien documentadas 19 laringectomías totales (7), de las cuales 3 ha sido practicadas por Billroth y de los 19 pacientes solo 2 casos habían superado el año de supervivencia; esto significa un 10,5% de curación. El resultado no es brillante, ni tan siquiera en esos tiempos, máxime teniendo en cuenta los efectos paliativos de la traqueotomía que como ya hemos comentado, superaban con creces estas cifras.

Dentro de estos 19 casos que Mackenzie recoge de forma pormenorizada en su libro, desde un punto de vista moderno destaca el de Langebeck, realizado en 1875 y es el 7º de esta estadística, se trata de paciente de 57 años con un cáncer faringo-laríngeo con extensión a base de lengua, se extirpó la laringe de abajo hacia arriba junto con extensas áreas de la faringe, base de lengua glándulas submaxilares y ganglios carotídeos metastásicos, se realizaron 41 ligaduras (incluidas ambas carótidas externas) y se sacrificaron los 2 hipoglosos, la herida se dejó ampliamente abierta y por supuesto no se pudo colocar cánula fonatoria por la amplitud del faringostoma. El enfermo murió al 4º mes pero es la primera vez que se extirpan las adenopatías en un tumor laríngeo y que se realizaba una operación tan amplia. En este trabajo Langebeck refiere que el mismo hubiera podido realizar la primera laringectomía total antes que Billroth ya que había tenido un paciente adecuado para la intervención pero que este se había negado a la misma (tal vez con buen criterio) (21).

El Dr. Paul Koch, citado en su obra por Mackenzie, es particularmente cruel respecto a la cirugía ya que, según este autor, la habilidad del cirujano en este tipo de operaciones consistía en que el paciente no se le muriera entre las manos.

Baratoux en 1888 (22), en un trabajo especialmente bien documentado recoge 106 laringectomías con una mortalidad del 52,8% en los 4 primeros meses, de los cuales no menos de 40 han muerto dentro del primer mes, considerando como curados los pacientes que han superado el año son solo el 9%.

Sendziack (15) recoge en 1897 una serie de laringectomías totales, con una mortalidad postoperatoria del 44,7% y una supervivencia a tres años del 5,8%. En ninguno de los dos trabajos citados aparecen casos operados por Gluck lo cual es plausible en el trabajo de Baratoux y más discutible en el de Sendziack dada la fecha de publicación respecto a los trabajos de Glück.

Pocos años más tarde disponemos de datos que modifican los anteriores de forma espectacular, Crile en su trabajo de 1913 analiza las curas a largo plazo entre 1873 a 1909 (ver tabla) analizándola en periodos cortos (23).

| | | | |
|-----------|--------|---------|--------|
| 1873-1876 | 12 LT | cura 1 | 8,33% |
| 1876-1886 | 108 LT | cura 21 | 19,44% |
| 1886-1896 | 156 LT | cura 49 | 23,8% |
| 1896-1909 | 30 LT | cura 20 | 66,67% |

Los datos de St. Clair Thomson (24) proporcionan también otra perspectiva diferente entre 1899 y 1938 sobre 1821 LT da una mortalidad postoperatoria del 3,3%, en esta estadística se incluyen los 470 casos que llevaban operados Glück y Sorensen en 1930 o los 107 de García Tapia.

Como podemos ver a partir de 1890 la mejoría de los resultados es evidente, esto se basa en una serie de factores que pasamos a analizar, por un lado la mejor comprensión de la biología de estos tumores, la mejoría en las técnicas de exploración pero sobre todo en una técnica quirúrgica con modificaciones absolutamente fundamentales.

HACIA EL SIGLO XX

Existen una serie de factores que permiten que en la última década del siglo XIX comiencen a mejorar los resultados del tratamiento del cáncer de laringe.

En 1876 Isambert clasifica los tumores de la laringe en intrínsecos, extrínsecos y subglóticos y en 1883 Butlin, de acuerdo con la mayoría de autores, establece que los intrínsecos son mucho más frecuentes. Tres años más tarde Krishabert los divide en intrínsecos y extrínsecos y aunque no hay un acuerdo absoluto entre los diferentes autores entre los límites de lo intrínseco y extrínseco a mediados de los 80 la mayoría admite que los tumores intrínsecos asientan habitualmente en las bandas ventriculares, cuerdas vocales o ventrículos, que los tumores que se desarrollan por debajo de las cuerdas vocales son extremadamente raros y los tumores extrínsecos asentarían en la epiglotis repliegues ariepiglóticos o región interaritenóidea. Esta clasificación se mantendrá muchísimo tiempo, prácticamente hasta la aparición del TNM. Esta distinción no tiene un simple valor académico, sino que tiene una proyección práctica fundamental, ya que ambas formas tienen comportamientos clínicos diferentes y exigen, por lo tanto, aproximaciones terapéuticas distintas. Efectivamente, desde el principio se advierte que los tumores extrínsecos, tienen un comportamiento más agresivo, dan muchas más metástasis ganglionares y tienen en general un pronóstico peor. Sin embargo, los tumores intrínsecos que algunos autores asimilan a los tumores glóticos, son menos linfófilos y en general tienen mejor pronóstico y mejor accesibilidad quirúrgica (13).

Otro aspecto interesante y de gran importancia práctica es el de la movilidad de la cuerda vocal, Lubliniec en 1886 había señalado la relativa frecuencia con la que la movilidad de la cuerda estaba alterada o abolida y fue aceptado durante mucho tiempo que se trataba de un fenómeno frecuente o incluso precoz, en 1935 Beck (25) reconoce el valor pronóstico del signo y lo considera una contraindicación para laringofisura, en 1939 la estadística de St. Clair Thomson es concluyente con 84% de curaciones cuando la cuerda es móvil y del 75% cuando esta incluso ligeramente alterada.

Puede decirse que de estos estudios nace el concepto de "selección de paciente". Es un concepto que todavía no está agotado y cuanto más avanzan las técnicas de diagnóstico y tratamiento, el concepto se desarrolla y refina con más potencia.

Simultáneamente mejoran las técnicas de exploración, la aplicación de la luz eléctrica permite salir de la penumbra. Kirstein en 1895 (26), desarrolla el primer laringoscopia directa con luz eléctrica que daría lugar a los desarrollos posteriores de Killian, Brunings o Haslinger (27).

La luz eléctrica y la laringoscopia directa, embrión de la moderna microcirugía laríngea, permiten pues, mejorar el criterio diagnóstico de selección.

El tercer factor que permite dar un vuelco es estrictamente de técnica quirúrgica. En las primeras laringectomías totales la elevada mortalidad está directamente

relacionada con bronconeumonías aspirativas y mediasinitis, que conducían a rápidos estados sepsis generalizada, fallo multisistémico, etc. Esto era debido a la imperfecta separación de la vía aérea y digestiva que permitía el paso de secreciones y alimentos desde la faringe a la tráquea desde la enorme brecha faríngea que teóricamente serviría (en caso de que el paciente no muriera antes) para poder llevar la “laringe artificial”, puesto que la tráquea no estaba suturada a piel el paso desde la faringe a tráquea era casi la norma a pesar de las frecuentes curas diarias a las que se sometía a los pacientes para intentar limpiar la herida, el hundimiento progresivo de la tráquea en muchos sujetos tampoco contribuía a que las cosas fueran mejor. Por lo que se refiere a las laringofisuras y hemilaringectomías, el problema radicaba en un defecto de comprensión, respecto a las limitaciones de estas técnicas.

Si bien es cierto que las laringectomías totales y las parciales tienen un desarrollo casi paralelo, aun con fases de eclipse de unas respecto a otras, nos referiremos a efectos de mejor comprensión didáctica a unas y otras de forma separada.

LARINGECTOMÍA TOTAL “MODERNA”

La laringectomía total moderna se basa en el principio de la separación completa de la tráquea y de la vía digestiva. En este sentido la aportación de Glück en 1881 es absolutamente fundamental y en la revista fundada por Langebeck, publica un trabajo que hoy consideramos germinal “La resección profiláctica de la tráquea” (28) este trabajo es un modelo de investigación quirúrgica en animal y aunque el estudio se ha llevado solo sobre perros concluye: “Que cuando se trata de la extirpación de la laringe, o dicho de forma general, de todas las operaciones que finalizaban hasta ahora con muchísima frecuencia con el fallecimiento del paciente a causa de neumonías, la resección profiláctica de la tráquea es una garantía absoluta contra el desarrollo de focos neumónicos por aspiración”, como señala Ferlito (29) está muy probablemente inspirado en su experiencia personal como cirujano de guerra, de hecho en su trabajo de 1900 su mortalidad postoperatoria es ya muy pequeña (30).

Entre 1889 y 1900 como hemos visto antes, la mortalidad postoperatoria había disminuido de una forma muy importante gracias a la aportación definitiva de Glück, a quien se asocia Sorensen en 1887, inicialmente la operación la realiza en dos tiempos, 1º la traqueotomía con lo que se llama el “tracheostoma circular”, donde toda la circunferencia de la tráquea es suturada a la piel, lateralizando la sutura de tal forma que la tráquea quedase un poco desviada respecto a la herida quirúrgica y por lo tanto para dificultar la caída de secreciones en la misma; luego entiende que es mejor realizarla en un solo tiempo, Glück ya preconizó en 1890 el cierre completo de la faringe evitando el peligroso faringostoma que se dejaba para poder utilizar luego una cánula fonatoria o “laringe artificial” como se llamaban entonces que pocas veces conseguía su propósito y eran casi siempre fuente de infección. La separación absoluta de la faringe de la tráquea es

el punto conceptualmente fundamental y se abandona la idea de preservación o recuperación de la voz con riesgos vitales evidentes; aun cuando Glück renunció a la utilización de cánulas fonatoria o laringes artificiales que raramente cumplían con su objetivo no se desentendió del problema de la fonación y diseñó un aparato que conducía el aire de la tráquea a la nasofaringe que no ha resistido el paso del tiempo por la evidente incomodidad que suponía para el paciente. La asociación con Sorensen fue extremadamente valiosa, juntos diseñaron la incisión típica en U que se adecuaba especialmente a la sutura traqueal sin incisiones accesorias con laringectomía en un solo tiempo y permitiendo por otra parte la exploración de las cadenas ganglionares.

En 1930 tenían operados unos 470 pacientes con una mortalidad muy pequeña y teniendo en cuenta la ausencia de antibióticos sus resultados son equiparables a los actuales.

Themistokles Glück (1853-1942) fue un cirujano imaginativo y visionario y no sólo en la cirugía de cabeza y cuello sino también en la ortopédica y gracias a sus aportaciones se dio el paso decisivo para convertir la LT en una práctica quirúrgica aceptable y resolutive (31).

Perrier comunica en 1890 a la Sociedad de cirugía de París una técnica con algunas modificaciones sobre las laringectomías clásicas en un solo tiempo y aunque a veces se ha intentado darle cierta relevancia en la literatura francesa, lo cierto es que las ideas de Glück habían sido puestas en práctica por otros cirujanos con independencia de las ideas de Perrier, es muy posible que la influencia de Glück, en Francia y otros países fuera mucho más importante que en Alemania a causa de los problemas que Glück siempre tuvo con V. Bermang y otros cirujanos de su escuela, conflicto mucho más relacionados con sus ideas sobre las prótesis artificiales para articulaciones (cadera, rodilla y otras) que con la cirugía laríngea (29, 31).

Perruchet en su tesis de 1894 (32) presentó los 7 primeros casos de Perrier, con 4 muertos postoperatorios, 1 recidiva precoz y 2 curaciones, en esta técnica se sigue dejando un gran faringostoma (Fig 6 y 7) para la posterior e hipotética utilización de las llamadas laringes artificiales. En muchas ocasiones se ha dado importancia al hecho de que mientras que Glück solía extirpar laringe de arriba hacia abajo, Perrier lo hacía de forma inversa, lo cual tampoco es original por cuanto que Billroth y otros muchos cirujanos alemanes lo hacían mucho antes en ese sentido.

La contribución española en los inicios del siglo XX es de una importancia extrema y es reconocida internacionalmente y merecería sin duda un artículo específico. En 1908 Cisneros había realizado 78 grandes intervenciones con los principios arriba mencionados, y es el auténtico introductor de la técnica de Glück (33). Sin embargo, de entre todos los laringólogos españoles es, sin duda, A. García Tapia el que hace aportaciones más importantes a la técnica de la laringectomía de Glück en nuestro país y el que alcanza mayor reconocimiento internacional. Sus aportaciones fundamentales las resumimos con Sánchez Rodríguez (3):

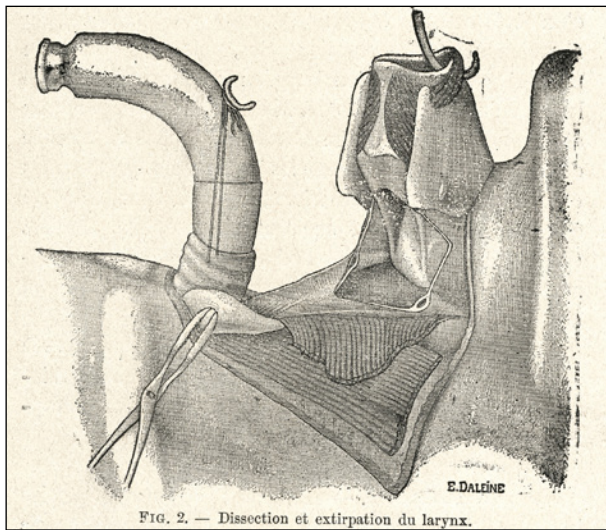


Figura 6. Extirpación de la laringe de abajo a arriba según técnica de Perrier.

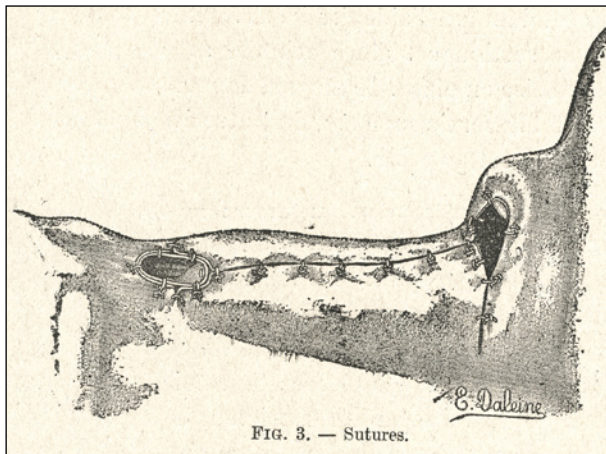


Figura 7. La operación ya terminada en la que se aprecia un faringostoma quirúrgico para la introducción de una cánula fonatoria

1. Empleo de la anestesia local durante todo el procedimiento, evitando la utilización de cloroformo o éter y las complicaciones ligadas a estos agentes.
2. Creación de una corsé de esfuerzo con pericondrio tiroideo.
3. Sección de las astas mayores del cartílago tiroides para unir las en la línea media, con el fin de crear un "neotiroides" que reforzará la pared.
4. Sutura de la tráquea con un punto lateral llamado "en tres" que evita la estenosis postoperatoria del traqueostoma.
5. Revisión sistemática de ambas cadenas ganglionares, con extirpación de cualquier ganglio sospechoso.

Las mejores técnicas propuestas por García Tapia, inciden en los siguientes aspectos:

- Se intenta prevenir el faringostoma post-quirúrgico, tan frecuente, aportando un refuerzo anterior de tipo conjuntivo (pericondrio tiroideo) a la sutura faríngea.

- Se evitan complicaciones anestésicas y se opera en general en un campo muy exangüe.
- La ingeniosa sutura de la tráquea evita que la mayoría de los pacientes tengan que llevar cánula cuando son dados de alta.

García Tapia opera su primer paciente con la técnica de Glück en 1911 y en 1922 en el Congreso Internacional de París, presenta una estadística de 107 laringectomías con una sola muerte post-operatoria y un 67% de curaciones a largo plazo. En estas fechas, como vemos, la laringectomía total es una técnica bien establecida (33).

LARINGECTOMÍAS PARCIALES VERTICALES

Veámos antes que la laringofisura y la extirpación del tumor con tijera o cureta constituyó, hasta Billroth, la única posibilidad terapéutica del cáncer de laringe. También hemos visto los pésimos resultados que se obtenían.

Las limitaciones de la cordectomía por laringofisura son evidentes y ya Billroth practica en 1878 la primera hemilaringectomía (14), aunque es Glück el que desarrolla la técnica. Representa un cambio conceptual importante porque aquí, a diferencia de la laringofisuras precedentes, ya no se trata de abrir la laringe en línea media y extirpar lo que haya dentro; aquí a priori se trata de resear grandes áreas de cartílago que a su vez esconden el tumor en su interior; tanto Billroth como Glück resecan un ala del tiroides y medio cricoides, dejando un laringostoma temporal difícil de cerrar, lo que es un problema importante, pero no el menor, ya que Glück y otros cirujanos de la época utilizaban la técnica en tumores con extensión subglótica, por lo que tenían altas tasas de recidiva, por lo que cae en el olvido hasta que la resucita Hautant en 1929 (34), quien hace una sección cricoidea parcial, dejando la porción posterior y hace un cierre primario del laringostoma, cerrando sobre un taponamiento, que intenta evitar la estenosis.

De todas formas, el valor de la técnica no pudo ser adecuadamente evaluado hasta que se comprendieron mejor sus limitaciones respecto a las extensiones subglóticas, así como la imposibilidad de resecciones amplias sobre cricoides, si se quería mantener un mínimo resultado funcional. De hecho estas técnicas de resecciones parciales del cricoides nunca tuvieron verdadera difusión y en realidad estaban dirigidas a tumores que hubieran necesitado LT y muchas veces eran procedimientos de ampliación para lo que se suponía iba a ser una laringofisura simple, solía tratarse de casos en los que el diagnóstico preoperatorio se veía superado por la extensión del tumor cuando se abría la laringe.

La cordectomía por laringofisura tal como se ha practicado durante muchísimos años había sido adoptado por St. Clair Thomson desde 1903 quien escribe: "Habiendo aprendido de Killian la resección subpericondríca del septum aprecié el valor de levantar el pericondrio intacto de la cara interna del ala tiroidea (y si fuera necesario del cricoides), junto con el tumor y una amplia zona del tejido sano alrededor". Como resultado de una mejor com-

prensión de las limitaciones de la laringofisura y de una mejor selección de los casos, hacia finales del siglo los resultados empiezan a cambiar.

La laringofisura con cordectomía simple se indicará sólo para pequeños tumores de la cuerda vocal, cuando ésta todavía mantiene una movilidad normal.

En 1894 Semon publica 8 casos con sólo 2 muertes post-operatorias y Butlin tiene una sola muerta en 14 casos. En 1918 St. Clair Thomson comunica 38 intervenciones sin mortalidad. Y sobre todo, hacia 1930, disponemos de la estadística de Glück y Sorensen con 125 pacientes, con los que se obtienen 110 curaciones más 4 con recidiva que se salvan con la laringectomía total (33).

Saint Clair también establece unos cuidados post-operatorios más racionales, retirando la traqueotomía a los pocos días y alimentando al paciente por boca desde las pocas horas de la intervención.

La técnica descrita por St. Clair Thomson se practicó con buenos resultados hasta la introducción de la cirugía endoscópica con láser.

Los progresos de la cirugía funcional también se dirigieron a los tumores de la región comisural anterior. En este sentido, la técnica de García Tapia en 1922, rescatada por Clerf en 1940 y después por Leroux-Robert en 1947, será casi abandonada a causa de los frecuentes fracasos oncológicos y las estenosis (15).

Hacia 1940 el tratamiento quirúrgico del cáncer de la laringe parece bien establecido: o bien laringectomías totales, o bien laringectomías parciales verticales. Al progreso de estas últimas han contribuido:

- La identificación de formas clínicas susceptibles de tratamiento conservador.
- La mejor capacidad de exploración endoscópica.
- El refinamiento de la técnica quirúrgica.

Y cuando estas dos variantes de cirugía se aplicaban prudentemente, se obtenían resultados equiparables a los actuales.

CIRUGÍA HORIZONTAL

El armamentarium quirúrgico se amplía después de la 2ª guerra mundial cuando Justo María Alonso introduce en 1947 la laringectomía horizontal supraglótica (35), cuya concepción deriva de los trabajos de Rouviere sobre los linfáticos de la laringe, de los estudios anatomotopográficos de Leroux Robert en 1935 y de los trabajos radiológicos de Bacclesse en 1939, en los que se determina la relativa independencia del vestíbulo laríngeo respecto a la glotis y se advierte cómo tumores, a veces muy grandes, tardan mucho tiempo en invadir desde el vestíbulo laríngeo, el piso glótico.

En cuanto a la técnica inicial de Alonso se han propuesto múltiples variantes, respecto a la dirección del abordaje (lateral o anterior), respecto al tipo de resección cartilaginosa y respecto al mejor tipo reconstrucción. Pero

hay que reconocer que la mayoría de las variantes están mucho más relacionadas con las preferencias individuales del cirujano que con la exigencia de cada caso clínico concreto. Por lo tanto, al margen de purismos bibliográficos, la laringectomía supraglótica sigue siendo, para muchos, la operación de Alonso.

El impacto estadístico de esta técnica es absolutamente espectacular. Tengamos en cuenta que en la década de los 50 se pasa de no más de un 30% de cirugía parcial a casi un 50% de cirugía conservadora (36).

Por otra parte, los resultados oncológicos y funcionales se reconocen rápidamente. De esta forma, se establece que la laringectomía supraglótica, cuando está bien indicada, en un paciente concreto, da los mismos resultados que si en el mismo se hubiese realizado una laringectomía total.

A partir de la supraglótica los conceptos básicos de la cirugía laríngea han sufrido modificaciones más o menos importantes, el advenimiento del tratamiento endoscópico o los programas de conservación de órganos no forman parte de la historia sino son permanente objeto de evaluación y estudio en nuestros días.

CONCLUSIONES

Resumiendo mucho Billroth demostró que la laringectomía total era posible. Glück la convirtió en una técnica curativa con baja mortalidad, St. Clair Thomson codifica la laringofisura moderna y Justo Manuel Alonso describió una técnica fundamental para el tratamiento quirúrgico funcional con supervivencias equiparables a las de la LT.

Volviendo al principio quiero señalar que los avances científicos del siglo XIX representaron un momento estelar del pensamiento humano cuyo impulso disruptor todavía se puede percibir en nuestros días, reflexionar sobre todo esto con perspectiva histórica es importante, porque el actual desarrollo de la genética y biología molecular anuncian una nueva revolución científico-técnica en el área de la biomedicina y por supuesto de la cirugía que es preciso acoger con la espíritu crítico capacidad prospectiva, para evitar inercias que puedan gravitar sobre el porvenir de nuestros paciente o sobre su calidad de vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. F. López Timoneda por la información sobre los inicios de la anestesia.

Al Prof. V. Calatayud Maldonado con quien traducimos los originales de Albers, Günsbauer y Glück.

A D. Manuel Espantaleón Agreda y D. Ignacio Díaz Delgado de las bibliotecas del Hospital Clínico de S. Carlos y de la Biblioteca de la Real Academia Nacional de Medicina de España respectivamente que localizaron para nosotros textos e imágenes del siglo XIX.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1978.
2. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: August Hirschwald; 1858.
3. Sánchez Rodríguez A. Historia en cáncer laringeo y faringolaringeo. Acta ORL Española 1975; n. extraordinario: 9-16.
4. Alvarez Vicent JJ, Sacristán Alonso T. Cáncer de cuerda vocal: Ponencia Oficial de la SEORL-PCF; 1995.
5. Silver CE. Aspectos históricos en la cirugía del cáncer de laringe y estructuras anexas. Barcelona: Toray; 1985.
6. Trousseau A, Belloc H. Traité pratique de la phtisie laryngée, de la laryngite chronique et des maladies de la voix. Paris: Hachette; 1837.
7. Mackenzie M. Tratado práctico de las enfermedades de la laringe, de la faringe y de la tráquea. Madrid: Imprenta de Enrique Teodoro; 1882.
8. Cornic A, Ranner L. Manuel d'histologie pathologique. Paris: Germer Baillière; 1876.
9. García M. Observations on the Human Voice. Proc R Soc London (1854-1905) 1854; 1(7): 399-410.
10. Pratt LW. Historical perspective. En: Ferlito A, ed. Neoplasms of the Larynx. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993.
11. García Tapia A. Manuel García: su influencia en la laringología y en el arte del canto. Madrid: Nicolás Moya; 1905.
12. Alberti PW. Panel discussion: the historical development of laryngectomy. II. The evolution of laryngology and laryngectomy in the mid-19th century. Laryngoscope 1975; 85(2): 288-298.
13. Poch Broto J. Cáncer de laringe: de Manuel García y T. Billroth a nuestros días: Discurso inaugural del curso académico 2001 de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: RANM; 2001.
14. Solís Cohen J. Modern procedures in excision of intrinsic malignant growths of the larynx. Laryngoscope 2009; 119(5): 365-369.
15. Laccourreye H. Traitement chirurgical du cancer du larynx au cours du XXe siècle. Ann Otolaryngol Chic Cervicofac 2000; 117(4): 237-247.
16. Czerny V. Versuche über Kehlkopfexstirpation. Wiener Med Wochenschrift 1870; 20: 557-561, 591-592.
17. Gussenbauer C. Über die erste durch Th. Billroth am Menschen ausgeführte Kehlkopf-Extirpation und die Auswendung eines künstlichen Kehlkopfes. Arch Klin Chir 1874; 17: 343-356.
18. Pean J. Ablation totale du larynx et de la portion supérieure de l'esophage et de la moitié inférieure du pharynx, faite avec le Dr. Fauvel et restauration de ces organes avec un appareil prothétique construit sur ses indications par le Dr. Michaels. Bulletins de la Société de Chirurgie de Paris 1895; 3(3e série 33): p 45-66.
19. Brown RG. A simple but effective artificial larynx. J Laryngol Otol 1925; 40(12): 793-797.
20. Rubio F. Extirpación total de la laringe: observación clínica presentada en la RANM. Madrid; 1878.
21. Langebeck B. Extirpation totale du larynx avec l'os hyoïde une partie de la langue du pharynx et de l'oesophage. Ann Mal Oreille Larynx 1875; 1:371-378.
22. Baratoux J. Cancer du larynx. Paris: Delahaye et Lecrosnier; 1888.
23. Crile G.W. III Laryngectomy for cancer. Ann Sur 1913; 57(5) 164-177.
24. StClair Thomson: The history of cancer of the larynx. J Laryngol Otol 1939; 54(2):61-87.
25. Beck JC, Guttman MR. Carcinoma of the larynx-some conclusions derived from personal experience. Laryngoscope 1935; 45(3): 163-173.
26. Kirstein A. Die autoscopie des kehlkopfes und der lufttröhre: Besichtigung ohne spiegel. Berlin: O. Coblenz; 1896.
27. Karmody CS. Historical perspectives: the history of laryngology. En: Fried M, editor. The Larynx: a multidisciplinary approach. St Louis: Mosby; 1996.
28. Glück T, Zeller A. Die prophylaktische Resektion der Trachea. Arch Klin Chir 1881; 26: 427-436.
29. Folz BJ, Silver CE, Rinaldo A, Ferlito A. Themistocles Glück: biographic remarks emphasising his contributions to laryngectomy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011; 268(8): 1175-1179.
30. Glück T. La chirurgie moderne du larynx. Ann Mal Oreille Larynx 1890; 26 :437-55.
31. Brandt A, Mont MA, Marning MM. Biographical sketch: Themistocles Glück (1853-1946). Clinin Orthop Res. 2011; 6: 1525-1527.
32. Perruchet EV. Manuel opératoire de la laryngectomie sans trachéotomie préalable: application du Procédé. Paris; G. Steinheil; 1894.
33. Pescador Mesonero C. Historia y desarrollo de la laringectomía. En: Medio siglo de la historia de la S.E.O.R.L.: Ponencia oficial del Congreso Extraordinario del cincuentenario. Madrid; 1999.
34. Hautant A. Hemilaryngectomie après mon procédé. Ann Mal Oreille Larynx 1929 May.
35. Alonso JM. Conservative surgery of cancer of the larynx. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1947; 51: 633-642.
36. Jiménez Antolín JA. Valor oncológico y funcional de la laringectomía horizonte-vertical en el tratamiento del cáncer de laringe. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2002.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Poch-Broto J.

Historia de las primeras laringectomías

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 54–64

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.rev10

DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

MEMORIA DE SECRETARÍA DEL AÑO 2018

2018 ANNUAL REPORT FROM THE SECRETARY GENERAL

Luis Pablo Rodríguez RodríguezAcadémico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Rehabilitación
Secretario General de la Real Academia Nacional de Medicina de España**Exmo. Sr. Presidente
de la Real Academia Nacional de Medicina de España
Exmas. Sras. Académicas
Exmos. Sres. Académicos
Ilmas. Sras. Académicas Correspondientes
Ilmos. Sres. Académicos Correspondientes
Académicos y Medallas de Honor de la Corporación
Dignas autoridades
Premiados y familiares
Señoras y Señores**

La extensa, copiosa y excelente actividad que relaté en la memoria académica del año 2017 pasado, tenía como colofón estas palabras: “Querido presidente, creo que puede estar orgulloso, como lo estamos todos los académicos de esta Corporación”. Una idea se cristalizaba al dar comienzo la redacción de la memoria del año 2018, cuya actividad cerramos el 18 de diciembre pasado, con dos hitos singulares: Uno, la extraordinaria, magistral hubiese escrito si no fuera con ello redundante, conferencia de clausura sobre “*El derecho a la salud y a la vacunación en España y en el derecho comparado*” pronunciada en esta misma sala por el magistrado del Tribunal Supremo D. César Tolosa Tribiño. El otro hecho, en el mismo día pero en otro lugar, el homenaje de celebración en el Instituto de España, que en Junta Directiva, formada por todos los presidentes de las 10 Reales Academias Nacionales, había asignado la distinción anual de antigüedad, al académico de nuestra Institución el Exmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández con una actividad académica prolongada durante ocho lustros, y en la que como recordaba el profesor Alonso Fernández, “*había sido siempre hilvanada en función del adagio extraído de Píndaro Llega a ser el que eres*”, y aunque para apaciguar su consternación precisaba dedicar un recuerdo de dolor y añoranza en memoria de la muchas queridas personas fallecidas, era tanto así que se encontraba como un naufrago superviviente en un país extraño, pero pudo comprobar que éramos muchos los vivos quienes le queríamos soportar de esa consternación, con una luz de ilusión. Por esto recordé como había concluido la memoria académica del año 2012: “la luz que ilumina nuestra fachada, no es sino el reflejo fiel de los valores de libertad, razón, igualdad, autonomía e independencia que son esencia de esta Real Academia Nacional de Medicina”. De igual manera que en la laudatio de homenaje, efectuada por nuestro compañero de Academia, el Exmo. Sr. D. Francisco González de Posada, resaltó la existencia en el prof. Alonso Fernández de las tres notas características de la realidad esencial del Instituto,

y por ende de la Academia y de la persona del académico: “la antigüedad, la excelencia, la independencia, marcada esta última en la libertad”.

Dió comienzo el año académico el 16 de enero de 2018, en un acto similar al de hoy, con la lectura de la memoria por el que les habla y con la entrega del discurso de apertura por el Exmo. Sr. académico D. Fernando Reinoso Suárez: “*El ser humano desde la neurociencia y la transcendencia*”; mediante la entrega de los premios del curso académico 2017, de los que se ha de destacar, el del premio de la Academia, y nombramiento como académico correspondiente del Ilmo. Sr. D. Mariano Provencio Pulla; y con la entrega de la placa de académico senior de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME) al Excmo. Sr. D. Emilio Gómez de la Concha.

En la memoria del año anterior, decía que sin duda la identidad de la Academia se crea con la corporeidad de sus académicos, y si bien su excelencia, podríamos decir que se expresa epigenéticamente, con sinergia, en dedicación y solidaridad, redonda de tal forma, que cuando fallece alguno de sus académicos acontece una falla desestructural, tal como se ha producido este año, con el fallecimiento del infatigable y verdadero renovador de esta Academia, el Excmo. Sr. Presidente de Honor D. Hipólito Durán Sacristán, académico de número desde 1975. También falleció el querido y amado, por su bondad y saber, el Excmo. académico Sr. D. Manuel Domínguez Carmona. Fueron realizadas las preceptivas sesiones necrológicas. La de D. Hipólito, el 19 de junio, cuya semblanza estuvo a cargo del Exmo. Sr. Presidente de Honor D. Manuel Díaz-Rubio, y la de D. Manuel, el 25 de septiembre, que estuvo a cargo de la Excmo. Sra. académica D^a Carmen Maroto Vela. Con anterioridad, el 22 de mayo tuvo lugar la sesión necrológica en honor del académico de número D. Félix Pérez y Pérez, que falleció en 2017, y cuyo discurso necrológico glosó el Exmo. Sr. Académico

Autor para la correspondenciaLuis Pablo Rodríguez Rodríguez
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

D. Juan del Rey Calero. Es de destacar también la lamentable pérdida del Prof. Luther W. Brady, académico de honor de nuestra corporación y uno de los grandes impulsores de la oncología radioterápica moderna.

Conformación y restauración de las soluciones de continuidad generadas, se han resuelto con la nueva savia que tienen y aportarán los nuevos académicos que han ingresado en el 2018. Así el 23 de octubre tomó posesión como académico de número el Excmo. Sr. D. Arturo Fernández-Cruz Pérez, dictando el discurso: *“Es el momento y la oportunidad de cambios ante las perspectivas del futuro en la medicina”*. Le respondió por esta Corporación el académico de número Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos.

De igual forma el 27 de noviembre tomó posesión como académico de número el Excmo. Sr. D. José Antonio Rodríguez Montes, dictando el discurso preceptivo *“Síndrome de intestino corto: un reto para la cirugía”*, respondiendo al académico de número Excmo. Sr. D. Gabriel Téllez de Peralta.

En sesiones solemnes y específicas, la profesora M^a Isabel Rodríguez, una de las personalidades sanitarias más importantes del mundo iberoamericano, tomó posesión como académica correspondiente extranjera el 8 de marzo, con laudatio dictada por el académico de número el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández. A su vez, el 25 de octubre y en el marco de la V Conferencia Cajal, se entregó el título y la medalla como académico correspondiente extranjero al Prof. Pasko Rakic, que tras la laudatio del académico de número el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez, disertó sobre: *“Brain map formation during development, evolution and disease”*. De igual forma, el 20 de noviembre, se entregó el título y la medalla como académico extranjero al Prof. D. Juan Antoni Asensio, tras laudatio del académico de número el Excmo. Sr. D. Enrique Moreno González, y que expuso el tema *“Vietnam, nuestra guerra más dolorosa: tratamiento de los traumatismos vasculares”*. Fueron elegidos como académicos correspondientes extranjeros los profesores Jean-Pierre Michel, de Suiza, que tomará posesión este próximo 7 de febrero, el profesor Pablo Riera Ros, de EE.UU y el profesor Juan Ramón de la Fuente Ramírez, de México.

Han tomado posesión como académicos correspondientes nacionales, en sesiones científicas ordinarias de los martes (23 de enero, 6, 13 y 27 de febrero, 6 de marzo, 24 de abril, 5 de junio, y 9 y 30 de octubre respectivamente) los Ilmos. Sras. y Sres. D^a. Ana Carolina Fernández-Tresguerres, que impartió la comunicación: *“Prevención de radiodermits”*; D. Tomás Chivato Perez que disertó sobre *“La medicina de precisión y el paciente alérgico”*; D. Andrés Varela de Ugarte que impartió el tema: *“Futuro de la prevención y recuperación ex vivo de pulmones donantes en el trasplante pulmonar”*; D. Juan Antonio Tovar Larucea cuya intervención fue sobre *“Gemelos unidos (siameses): problemas éticos y técnicos”*; D. Félix Goñi Urcelay que aportó la conferencia: *“Esfingolípidos sencillos con actividad fisiológica y sus propiedades físicas y en membranas biológicas”*; D. Elías Fernando Rodríguez Ferri que disertó sobre: *“El salto de la barrera de especie” en la emergencia creciente de la zoonosis*; D. Adrián Velázquez Campoy con la conferencia *“La biotecnología en el siglo XXI retos y oportunidades”*; D. Ignacio Melero Bermejo que aportó la situación de *“Los anticuerpos monoclonales in-munoestimulantes: nuevas herramientas terapéuticas en el*

tratamiento del cáncer” y por último D. Jesús Argente Oliver: sobre *“Nuevos conocimientos moleculares en la etiología de la talla baja proporcionada”*

Ha sido impuesta en sesión solemne el 22 de febrero la medalla de académico de honor de la RANME al Excmo. Sr. D. Florencio Lasaga Munáriz, Presidente de la Fundación Ramón Areces y que, previo a su discurso de toma de posesión, desarrolló la laudatio al académico de número Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza. Igualmente fue impuesta en sesión solemne la medalla de honor de la RANME al Excmo. Sr. D. Antonio Huertas Mejías, Presidente de la Fundación MAPFRE, y que previo a su disertación sobre *“El papel de la medicina en la creciente esperanza de vida saludable de la población”*, desarrolló la laudatio al académico de número y secretario general, quien les habla, D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez. En este mismo orden de cosas, la Junta de Gobierno de esta corporación otorgó en este mismo año la distinción de medalla de honor de la RANME al Excmo. Sr. Dr. D. Francisco Ivorra Miralles, presidente de ASISA y de su Fundación, a quien se le entregará tal distinción el 5 de febrero de 2019.

Además de lo señalado anteriormente, se han celebrado sesiones científicas ordinarias durante los martes lectivos, y en ellas han intervenido los Excmas. y Excmos. Sras y Sres. académicos de número, con las siguientes conferencias: D. Javier Sanz Serrulla: *“Anastasio Chinchilla, historiador de la medicina en el 150 aniversario de su muerte”* (23 de enero), D^a. Ana Villegas Martínez: *“Sobrecarga de hierro ¿por qué tratar?”* (6 de febrero). D. Gabriel Téllez de Peralta: *“Asistencia mecánica circulatoria”* (13 de febrero); D. Manuel Díaz-Rubio: *“El paciente en la medicina actual”* (20 de febrero). D. José Antonio Clavero Núñez: *“La contracepción a través de la historia”* (27 de febrero). D. José Angel Obeso Inchausti: *“Fisiopatología de los ganglios basales: del movimiento a la conducta y las emociones”* (6 de marzo). En sesión científica académica y enmarcado en la sesión sobre la figura del Dr. Jiménez Díaz; D. Manuel Díaz Rubio García: *“El profesor D. Carlos Jiménez Díaz y la Real Academia Nacional de Medicina”*, y D. Manuel Serrano Ríos: *“El profesor D. Carlos Jiménez Díaz, pionero español de la medicina integral (clínica, investigación y docencia)”* (11 de abril). D. Pedro Sanchez García: *“Colaboremos todos y bastante mas”* y D. Antonio Campos Muñoz: *“Achúcarro: su vida y su legado a 100 años de su muerte”* (17 de abril). D. Guillermo Suarez Fernández: *“Evaluación y control de la salud bajo la dirección de Margaret Chan en la OMS”* (24 de abril). D. Francisco José Rubia Vila: *“La teoría de la mente”*. D. Federico Mayor Zaragoza: *“La ética del tiempo en procesos potencialmente irreversibles”* (8 de mayo). D. Luis Martí Bonmati: *“Imagen radiómica con resonancia magnética abdominal en el síndrome metabólico”* (29 de mayo). D. Eduardo Díaz-Rubio: *“La medicina de precisión y cancer colorrectal”* (5 de junio). D. Gonzalo Piédrola Angulo: *“Y las infecciones de transmisión sexual siguen en aumento”* y D^a Carmen Maroto Vela: *“Las mujeres en la ciencia y en las Academias”* (12 de junio). D^a María Castellano Arroyo: *“La libertad sexual desde la perspectiva médico-legal”* (9 de octubre). D. Antonio Campos Muñoz *“Rio Hortega 1918”* y D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras: *“Más allá de los genes. Como podemos entender el DNA no codificante”* (16 de octubre), dentro de la V Semana Cajal. D. Enrique Casado de Frias: *“Maltrato Infantil”* (30 de octubre) y D. José María Gil-Vernet: *“Avances en cirugía del retrotrasplante renal”*; (13 de noviembre). D. Enrique More-

no Gonzalez: “*Avances en el tratamiento del carcinoma suprarrenal*” (20 de noviembre). D. José Ramón Berrazuela Fernández: “*Envejecimiento y enfermedades cardiovasculares*” y D. José Manuel Ribera Casado: “La otra cara del envejecimiento” (4 de diciembre) y por último D. José Miguel García Sagredo: “*Malformaciones congénitas y enfermedades hereditarias en el arte*”, que con el prof D. Rafael Seoane Prado: “*Enfermedades infecciosas en el arte*” (11 de diciembre) cerraron las sesiones científicas ordinarias. Además de las mismas también habían intervenido académicos de número de Reales Academias de comunidades autonómicas o académicos correspondientes como D. Francisco López Muñoz sobre “*Pomadas y ungüentos de bruja en la literatura del Siglo de Oro*”. D. Matti Anniko con “*China in my eyes health care and personal experiences*”. D. Pedro Clarós “*Integración social de los pacientes sordos 15 años después de su implantación coclear*”. D. Sebastián Cerdán: “*Imagen funcional ponderada, en difusión en la regulación cerebral del apetito*”. D. Francisco Sanchez Margallo: “*CCMI. Las nuevas fronteras en la cirugía mínima invasiva*”. D. Fernando Marco Martínez: “*Fractura de cadera, epidemia sociosanitaria del siglo XXI en el primer mundo*”. D. Luis María Gil- Carcedo: “*Enfermedad y literatura. La peste*”.

Mención especial merecen las sesiones extraordinarias como la dedicada a “*La obesidad como enfermedad crónica*”, coordinada por D. Manuel Serrano Ríos y D. Jose Luis Herrera Pombo (24 de enero). con el patrocinio de Novo Nordisk. “*El espectro electromagnético y la salud*” coordinada por D. Luis Martí Bonmatí y D. José Luis Carreras Delgado y con la colaboración de FENIN. (15 de febrero). “*Como publicar en Neurología: realidades y fantasías*”, coordinada por D. Jose Obeso Inchausti, con la colaboración de Bial. (1 de marzo). “*Innovación en medicamentos*”, coordinada por D. Eduardo Díaz-Rubio y con el patrocinio de la Fundación Farmaindustria (10 de mayo).

Los actos con motivo de la Semana europea de la vacunación y en particular la sesión “*Un calendario de vacunación para todas las edades*” coordinada por D. Ángel Gil de Miguel (26 de abril) y la colaboración de Pfizer. “*Avances científicos en medicina del deporte*”, coordinada por D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez y el patrocinio de Coca-Cola Iberia (30 de mayo). “*Leucemia aguda linfoblástica de la terapéutica convencional a los tratamientos innovadores*”, coordinada por D^a. Ana Villegas Martínez y con la colaboración de Novartis (21 de junio).

En torno a la Federación Europea de Academias de Medicina (FEAM) con la intervención del profesor Bernard Chanpentier, coordinada por D. Jesús Fernández Tresgüeres (26 de junio). “*La Unesco y el legado Cajal y su escuela: Un hito para España*” coordinada por D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras (17 de octubre). “*Plasticidad, estimulación cerebral y deterioro cognitivo*”, coordinada por D. José Obeso Inchausti y con la colaboración de Boston Scientific (18 de octubre). “*Estrategias de prevención frente a la gripe emocional*”, coordinada por D. Ángel Gil de Miguel y con la colaboración de Sanofi Pasteur y la Fundación Asisa (24 de octubre). “*La investigación sobre el envejecimiento y sus aplicaciones médicas*”, coordinada por D. Jose Manuel Ribera Casado y D. Manuel Serrano Marugán (25 de octubre). “*Avances en el tratamiento de la leucemia aguda mielóide*”, coordinada por la Prof^a Ana Villegas Martínez y con el patrocinio de Abbvie (15 de noviembre). “*Alma Ata 40 años después: avances, retrocesos y retos*” coordinada por D.

Ángel Gil de Miguel en colaboración con la cátedra de Medicina Humanitaria de la Universidad Rey Juan Carlos (26 de noviembre). “*Inmunoterapia en oncología*” coordinada por D. Eduardo Díaz-Rubio, en colaboración con Bristol-Myers Squibb (30 de noviembre).

Por otra parte se han desarrollado sesiones científicas conmemorativas. “*Día mundial de la epilepsia*” con la colaboración de UCB con la coordinación de D. José Obeso Inchausti (12 de febrero). “*Día mundial de la Visión*” coordinada por D. Julián García Sánchez en colaboración con la Sociedad Española de Oftalmología. “*Día mundial del cáncer de mama: cancer de mama del conocimiento a la práctica clínica*”, coordinada por D. Eduardo Díaz-Rubio y con la colaboración de la Fundación Tejerina (8 de octubre). “*En torno a la figura de Madame Curie a los 150 años de su nacimiento*”, en colaboración con Oncovisión y coordinada por D. José Luis Carreras Delgado (6 de noviembre). “*Homenaje a la Prof^a Gabriela Morreale*”, con el patrocinio de Sandoz y coordinada por D. Jesús Fernández-Tresguerras (14 de noviembre). Por último la sesión de homenaje en torno a la figura del que fue académico de número de esta Institución y Bibliotecario, Prof. D. Luis Sánchez Granjel que contó con la presentación de un libro biográfico y la entrega del archivo personal de D. Luis a esta Corporación.

Además, durante este año 2018, se ha producido una “*Jornada científica del CIBERONC*”, con la colaboración del Instituto de Salud Carlos III y coordinada por D. Eduardo Díaz-Rubio García (8 de febrero). Tres ediciones del “*Foro Teófilo Hernando de Jóvenes Investigadores*”, coordinado por D. Pedro Sánchez García, D. Eduardo Díaz-Rubio y D. Antonio García García con la colaboración de la Fundación ASISA (2 de marzo, 31 de mayo y 24 de octubre). El “*Curso de Fundamentos Moleculares de Medicina*” dirigido por D. Enrique Blázquez Fernández y con la colaboración de la Fundación Lilly. Las “*V Jornadas Científicas en Imagen Médica*” dedicadas en esta ocasión a las enfermedades neurodegenerativas con la colaboración de Philips y coordinadas por D. Luis Martí Bonmatí (7 de junio). La Mesa Redonda sobre “*Estado de la Cirugía plástica en la Universidad Española*” con la coordinación de D. César Casado y la colaboración de SECPRE (16 noviembre). Las “*V Jornadas científicas sobre enfermedades metabólicas*”, coordinada por D. Enrique Casado de Frías y con la colaboración de INDEPF (23 noviembre).

Mención especial merece la “*Semana Maraño*”, coordinada por D. Manuel Serrano Ríos y con la colaboración de la Fundación Tejerina y la Fundación Ortega-Maraño, celebrada del 12 al 16 de marzo y en la que destacamos la intervención D. Francisco Alonso Fernández sobre “*Maraño como investigador del perfil de D. Juan Tenorio y como pionero de la psiquiatría*”; y la “*Evolución de los conocimientos sobre el síndrome metabólico y la resistencia a la acción de la insulina desde la época del Prof. D. Gregorio Maraño hasta nuestros días*”, por D. Enrique Blázquez. En el marco de esta semana se celebró también la sesión extraordinaria “*De la medicina clínica a la medicina de precisión*” coordinada por el D. Manuel Serrano Ríos

De igual forma se ha de señalar la “*sesión en torno a la figura eminente del Dr. D. Carlos Jiménez Díaz*”, con la coordinación por parte de D. Manuel Serrano Ríos y D. Manuel Díaz-Rubio y en colaboración con la Fundación Jiménez Díaz y la Fundación Conchita Rábago, que tuvo

lugar el 12 de abril. Del 15 al 19 de octubre se celebró en 2018 la “V Semana Cajal”, coordinada en esta ocasión por D. José A. Obeso Inchausti con la colaboración de la Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno, en la que se desarrolló la “Conferencia Cajal” impartida por el Prof. Pasko Rakic, el ya tradicional acto de lectura continuada de la obra de Cajal “*Recuerdos de mi vida*”, y una sesión académica ordinaria y las dos sesiones extraordinarias ya señaladas. Cerró la “Semana Cajal” un simposio científico sobre “*Neurodegeneración: ¿Qué pasa en el cerebro y qué podemos hacer?*” dirigido por la académica correspondiente D^a Carmen Cavada.

En este ámbito de actividad científica y por su conformación inter académica destacamos la “*Tetraca-científica*” desarrollada entre las Academias Nacionales de Medicina, Academia Nacional de Farmacia, Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales y la Academia de Ingeniería, cuya coordinación tuvo lugar por D. Elías Fereres Castel y dedicada al tema “*Big Data*”. Intervino por esta corporación, con la dirección del académico de número D. Juan Miguel García Sagredo, el Dr. D. Ángel Alonso Sánchez (27 de noviembre).

Se celebró en Salamanca y con la participación de su Universidad, de la Real Academia de Cantabria, de la Real Academia de Salamanca y de la RANME un emotivo acto de reconocimiento en conmemoración con el 8º Centenario de dicha Universidad, participando, por parte de esta Academia, el académico de número D. Javier Sanz Serrulla.

No debemos dejar de citar el acto de homenaje que recibió nuestro académico de número en la ciudad de Córdoba, D. Juan del Rey Calero, en su 90 aniversario y a la que acudió una nutrida representación de esta Institución.

Si en este aspecto esencial de la Real Academia Nacional de Medicina de España y crítica actualización científica, la producción ha sido, como hemos mencionado, desbordante; además de haber sido realizada, con extensa promoción y divulgación, y en sesiones abiertas, no ha sido la única actividad. Destacan otros aspectos esenciales de la misma como son, la conservación y promoción del patrimonio científico médico cultural, y la del lenguaje científico médico.

En el ámbito del patrimonio, el Museo de Medicina Infanta Margarita (MMIM), ha continuado con la datación de especímenes según la norma de los museos nacionales. Se han adquirido y sobre todo se han recibido donaciones muy importantes de Instituciones, de académicos y de médicos o de sus familiares, con lo que ya hemos alcanzado un patrimonio museístico de 1.635 piezas.

Como exponente se han celebrado unas exposiciones temporales: “*Siglos cuidando tus ojos*” coordinada por el académico de número D. Julián García Sánchez. Esta magnífica exposición sobre la historia de la oftalmología ha tenido la colaboración de la Sociedad Española de Oftalmología y junto a ella se ha celebrado una sesión científica ilustrativa.

Posteriormente, y con la Fundación Jiménez-Díaz y Conchita Rábago, comisariada por el académico correspondiente D. Remigio Vela Navarrete, se expuso, y aún permanece, una exposición conmemorativa sobre la figura de D. Carlos Jiménez Díaz, ilustradas con las sesiones científicas, ya descritas anteriormente.

Deseo igualmente informar que la Asociación de amigos del MMIM, que preside D. Enrique Moreno González, ha colaborado y participado de forma reiterada en las exposiciones. Como Director del museo, siempre he invitado a las personas interesadas que lo deseen, a acercarse a la Asociación, como socios colaboradores o protectores del MMIM. Especiales referencias e imágenes del patrimonio y documentación de exposiciones pueden ser visualizadas a través de la actualización que se ha realizado de la página web del Museo en la web RANME.

En línea con la salvaguardia del patrimonio médico fue creado hace unos años por el D. Manuel Díaz-Rubio, y que hoy dirige el D. José Manuel Ribera Casado, el Banco de Imágenes de la Medicina Española (BIMES) que contiene en la actualidad imágenes y documentos gráficos de acceso libre y gratuito a través de internet y habiéndose elevado el número de visitas durante este año 2018, hasta alcanzar la cifra de 58.411 visitas; desde enero a diciembre, con 6.599 imágenes registradas y superando ¡más de un millón! de descargas de imágenes por parte de los usuarios.

Por otra parte, esta Sede, como patrimonio artístico de la ciudad ha recibido visitas programadas y guiadas en las que ha contribuido, en este año el propio director técnico del MMIM e historiador y académico de número, D. Javier Sanz Serrulla, contando con varios centenares de visitantes.

La Biblioteca y Archivo Histórico de la Academia, con más de cien mil volúmenes, ha sido requerida por prestigiosos investigadores. El número ha sido de 895, de las cuales 427 pertenecían a variadas Entidades. Instituciones, además de 90 académicos. Otras 303 visitantes eran nacionales y 75 extranjeros. Las materias consultadas se han distribuido de la siguiente forma: 430 biográficas; 125 del archivo histórico y fondo antiguo, 142 de orientación bibliográfica, y de memorias topográficas, materiales especiales, etc. 198. De la biblioteca digital se han visualizado 6.802 imágenes; han tenido 10.910 accesos, a los que se han añadido 346 registros el número de búsquedas realizadas han sido 34.250 y el número de descargas 1.567. Las cifras de este año muestran ineludiblemente el interés por las obras consultadas, así como la importancia de la digitalización desarrollada. y del archivo virtual.

Han visto la luz los Boletines semestrales de la Academia, habiéndose transferido la coordinación al académico de número D. José Luis Carreras Delgado, que ha implantado una realización muy ágil y llamativa y que está soportada por la Fundación AMA. De igual forma, la publicación en línea de las Gacetas del Museo se han producido mensualmente de forma ininterrumpida.

Tal vez en el campo de las publicaciones el hecho más trascendente y de esfuerzo y trabajo ha sido publicar el 2º volumen del 2016, y el 1º y 2º volumen del 2017 de los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina. Pero sin duda la mayor acción se ha producido en la creación del nuevo formato en 2018 de los Anales de la RANME, con la dirección científica de D. Eduardo Díaz-Rubio, y actuando D^a Ana Villegas Martínez, como redactora jefe. Se ha producido como escribió el Presidente de esta institución D. Joaquín Poch Broto “una nueva etapa con el objetivo de aprovechar el potencial de las tecnologías de la información y la comunicación, para convertir una revista

centenaria en un instrumento moderno para la difusión del conocimiento médico. La revista tanto física, como en línea, permite inmediatez y reputación iconográfica de relevancia. “Los Anales y los artículos que contienen cuentan con las acreditación de Cross Ref para generar códigos DOI, requisito básico hoy día para las referencias bibliográficas y la multifunción de contenidos científicos, como gracias a la divulgación en red, podrán también ser consultada por los especialistas de cualquier área, merced a su indexación en plataformas como Medicine y PubMed, así como en el IME y en Google Académico“. Presenta continuidad, ya ha aparecido a la luz el nº 135(01) y hoy está entregado, el 135(02) de los tres números que contiene el año 2018, pero sobre todo, está con el modelo de una publicación del siglo XXI.

En el campo esencial de la Academia, el del lenguaje y terminología médica, hemos de reflejar el ímprobo trabajo que se está desarrollando para la creación del Diccionario panhispánico de términos médicos (DPTM) que tiene previsto alcanzar en línea y de forma gratuita su edición digital en el año 2020. Desarrollado por los académicos de esta RANME, tiene la colaboración, a través de áreas lingüísticas del español, de la acción conjunta y coordinada de todas las Academias Nacionales de Medicina latinoamericanas, agrupadas en la ALANAM. Este año queremos resaltar la presentación del DPTM en el Congreso de médicos hispanos de Washington y su implantación paulatina en EEUU. Se presentó también en el curso sobre el español como factor de excelencia internacional organizado por la Universidad Internacional Menéndez Pelayo, y en la Universidad de Comillas en el curso sobre enseñanza del español médico con el convenio de colaboración con esta Universidad, en Cantabria. También es de resaltar la participación, difusión e intercambio en la Academia Nacional de Medicina de México; así como con la Universidad Autónoma de México, y con la Secretaría de Salud de dicho país, que realizamos recientemente el Exmo. Sr. presidente de la RANME y yo mismo, como secretario general, donde la deferencia y actitud fue encomiable, desbordándose al recibir, tras las ponencias respectivas, la concesión de académicos de la prestigiosa y antigua institución: Academia Nacional de Medicina de México.

La RANME ha participado en la reunión del consejo directivo de la asociación latinoamericana de academias nacionales de medicina celebrada en Buenos Aires (Argentina) con la presencia de los Exmos. académicos de número D. Antonio Campos Muñoz y D. José Miguel García Sagredo y fue ocasión de reunir a su vez a todos los colaboradores iberoamericanos del DPTM

Es preciso señalar que las actividades de la RANME se han efectuado con las celebración de 7 Juntas Directivas, 4 Juntas de Gobierno. De igual forma se han realizado 5 Informes judiciales.

Hemos de resaltar que la ingente actividad extraordinaria que se ha efectuado durante el 2018, no se hubiera podido producir sin haber tenido el patrocinio de un gran número de entidades y fundaciones Su enumeración sería exagerada, pero no por ello queremos dejar de hacer mención expresa a su apoyo y mostrarles públicamente nuestro agradecimiento. Nos distanciáramos de la realidad si no mencionáramos y agradeceríamos, igualmente, la participación económica que está reflejada en los presupuestos generales del Estado.

En este año 2018 manifestaremos a su vez, que se han firmado convenios de colaboración con Farmaindustria, con la Sociedad Española de Otorrinolaringología, con la Fundación Teófilo Hernando, con la Sociedad Española de Neurocirugía, con la Fundación Mapfre, con el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, con la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, con el Instituto de Ingeniería del Conocimiento y con la Fundación ASISA entre otros, a los que extendemos igualmente nuestro agradecimiento, así mismo, con los anteriormente efectuados, y con la propia Fundación de la RANME.

De forma similar indicar, como siempre, que esta actividad está participada por todo el personal de gerencia, administración y servicios de esta institución sin cuyo esfuerzo y entrega permanente, no se hubiera podido realizar todo lo desarrollado.

En este largo recorrido, tal vez hayamos olvidado, que comenzaba esta memoria, con una idea que se estaba cristalizando. Versa, tanto sobre la utilidad de lo que hacemos como sobre la emoción de efectuarlo. El yo, ese ser que somos, diferido en mi desde hace 24 años que entré a pertenecer a esta Docta Casa, y que cambia y es distinto, pero que será siempre académico, es tal como nos relató nuestro querido compañero el académico el Exmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila en 2013. “El yo es una constitución ilusoria que aísla al sujeto de su entorno haciéndole creer que tiene una autonomía que no es real”. Medito si la entidad de la Academia, tal como ya he manifestado, esta en la corporeidad de sus académicos: ¿su yo corporativo será aún más ilusorio y menos autónomo y libre como pensamos?; ¿Más existe otra manera de ser o “llegar a ser lo que eres”? Esta realidad plasmada, aunque tal vez cuántica, cero y uno a la vez, ¿tiene tanta importancia y es tan necesaria? Debe ser así cuando la antiquísima permanencia, el compromiso y la solidaria actuación se mantienen.

Hemos identificado la actividad de un año. El sabio académico de nuestra institución el Exmo. Sr. D. Alberto Galindo Tixaire, también relataba en el año 2013 sobre ese tiempo, que “ni vuelve ni tropieza”, que decía Quevedo, y que recordaba D. Alberto como según NIST (National Institute of Standard and Technology) entre algunas peculiaridades del tiempo, una de ellas era, que el tiempo lo podemos gastar, dilapidar, pero no destruir y que nunca hay ni más ni menos de él. Pues bien, aunque sea ilusión, mi idea es que este año 2018, este tiempo le hemos gastado pero que no le hemos dilapidado.

Muchas gracias.

He dicho

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Rodríguez L. P.

Memoria de secretaría del año 2018

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 65–69

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.dle01

ACTA DE CONCESIÓN DE PREMIOS CURSO ACADÉMICO 2018

PRIZE AWARDING CEREMONY FOR THE ACADEMIC YEAR 2018

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

*Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Rehabilitación
Secretario General de la Real Academia Nacional de Medicina de España*

PREMIO REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

Nombramiento con Título de Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España y Medalla del Cuerpo Académico

“NUEVO MECANISMO ANTI-TROMBÓTICO DE ACCIÓN DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO MEDIANTE LA GENERACIÓN DESDE EL MEGACARIOCITO DE PLAQUETAS CON FENOTIPO PRO-APOPTÓTICO REFLEJADO TAMBIÉN EN PLAQUETAS SENSIBLES A ESTE FÁRMACO”

D. Antonio López Farré

PREMIO CONDE DE CARTAGENA

“OPTIMIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE ÉSTERES DE SORBITÁN PARA LA ADMINISTRACIÓN TÓPICA DE MOLÉCULAS BIOACTIVAS. UN CASO DE ÉXITO EN EL PROCESO DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGÍA DIRIGIDO AL DESARROLLO DE NUEVAS TERAPIAS”

D. Alejandro Sánchez Barreiro

PREMIO NICOLÁS RODRÍGUEZ ABAYTÚA

“DEBATE JURÍDICO, BIOÉTICO Y DEONTOLÓGICO SOBRE EL FINAL DE LA VIDA”

D. Mariano Casado Blanco

PREMIO FUNDACIÓN BENAVIDES

“EVALUACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y VASCULARIZACIÓN DE LA RETINA Y CABEZA DEL NERVIÓPTICO Y ALTERACIÓN DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (ICTUS)”

D.ª Mercedes Molero Senosiain

PREMIO NACIONAL REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA DE LICENCIADO EN MEDICINA - FUNDACIÓN SAN NICOLÁS

D. Rodrigo Gil Manso

PREMIO NACIONAL REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS BÁSICAS - FUNDACIÓN SAN NICOLÁS

Ex aequo a las tesis doctorales:

“DESARROLLO Y ESTUDIO DEL POTENCIAL INMUNOMODULADOR DE TRES NOVEDOSAS ESTRATEGIAS PARA LA APLICACIÓN DE LA TERAPIA CELULAR”

D.ª Rebeca Blázquez Durán.

y “NFkB y Bcl3: NUEVOS MARCADORES DE DAÑO RENAL IDENTIFICADOS MEDIANTE TRANSCRIPTÓMICA, INDUCIBLES POR LA CITQUINA TWEAK E IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NFkB EN DAÑO RENAL AGUDO”

D. Jonay Poveda Núñez

PREMIO NACIONAL REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA DE DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS MÉDICAS - FUNDACIÓN SAN NICOLÁS

Ex aequo a las tesis doctorales:

“ROLÉ OF THE INMUNE RECEPTOR NOD1 IN VASCULAR DYSFUNCTION AND ATHEROGENESIS”

D.ª Silvia González Ramos

y “AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y EN EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE BAJO GRADO EN LA EDAD PEDIÁTRICA”

D. Álvaro Lassaletta Atienza

PREMIO NACIONAL REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA DE DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS QUIRÚRGICAS - FUNDACIÓN LÓPEZ SÁNCHEZ

A la tesis doctoral:

“CIRUGÍA REFRACTIVA SUSTRATIVA CORNEAL EN LA POBLACIÓN PRÉSBITA”

D.ª Montserrat García González

Autor para la correspondencia

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

PREMIO NACIONAL REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS SOCIALES Y DE LA SALUD - FUNDACIÓN LÓPEZ SÁNCHEZ

A la tesis doctoral:

“VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD PARA CONSENTIR PARTICIPAR EN INVESTIGACIÓN EN PACIENTES CON PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA Y ADICTIVA: PROPUESTA DE UNA INTERVENCIÓN”

D.^a Inés Morán Sánchez

PREMIO REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA DE LA INFORMACIÓN, COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN DE LA SALUD

“EL DESARROLLO, INVESTIGACIÓN Y CALIDAD DE LA COMUNICACIÓN MÉDICO-PACIENTE EN ESPAÑOL: UNA PROPUESTA PARA LA RENOVACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN DE LA EDUCACIÓN MÉDICA ESTADOUNIDENSE CON EL FIN DE MEJORAR LA SALUD HISPANA GLOBAL”

D.^a Pilar Ortega Hernández

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Rodríguez L. P.

Acta de concesión de premios Curso Académico 2018

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 70–71

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.dle02

¿QUÉ ES LA OFTALMOLOGÍA?. GÉNESIS DE UNA ESPECIALIDAD

WHAT IS OPHTHALMOLOGY? GENESIS OF A SPECIALTY

Julián García Sánchez

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Oftalmología

Palabras clave:

Historia;
Oftalmología.

Keywords:

History;
Ophthalmology.

Resumen

Partiendo de la idea que el público, en general, tiene de la especialidad de Oftalmología, se llega a la conclusión de que partiendo de ella, se puede deducir que ante su aparente banalidad, se vislumbra con claridad el significado de la misma.

Sucesivamente se hace un breve repaso de la existencia en España de especialistas en los períodos romano y visigótico así como la que podríamos llamar Edad de Oro de la Oftalmología en Alandalus, dejando claro que se trató de una realidad histórica, política y social con una notable pluralidad étnica, lingüística y religiosa, en donde se publicaron los textos que, traducidos a varios idiomas, durante siglos fueron la base de la Oftalmología en toda Europa.

La invención del Oftalmoscopio en 1850 por von Helmholtz, nos introduce en la Edad Moderna de la Oftalmología, que abre el camino a la introducción de los diversos procedimientos tanto diagnósticos como terapéuticos que llevan al reconocimiento de la especialidad como independiente, abriendo el camino para su entrada en la Universidad que lleva a la consolidación de la misma a lo largo del siglo XX.

Abstract

Based on the popular idea about the specialty of Ophthalmology, we can conclude that, despite its apparent banality, it looms with a clear meaning.

A brief review of the existence in Spain of specialists during the Roman and Visigothic periods, followed by what can be named the Golden Age of Ophthalmology in Alandalus, shows that it was a historical, political and social reality encompassing a notable ethnic, linguistic and religious plurality. The published texts, translated into several languages, were for centuries the basis of Ophthalmology in Europe.

The invention of the Ophthalmoscope in 1850, by von Helmholtz, introduces the modern age of Ophthalmology, which opens the way to the creation of the various, both diagnostic and therapeutic, procedures that lead to the recognition of the specialty as an independent one. This paved the way for its entry into University, with a definitive consolidation throughout the 20th century.

INTRODUCCIÓN

La Oftalmología es, a la vez, un arte, una ciencia, una praxis, un modo de ganarse el pan, una disciplina académica, un modo de realizarse como persona, un instrumento de esa “mediación” que nos exige transformar el mundo... y es también una cuestión. Cualquier parcela de la realidad, se vuelve cuestionable en cuanto la mente intenta apresarla con los grilletes de la interrogación: Basta preguntarse: ¿Qué es tal cosa?, para que aquello que cotidianamente sabemos, hacemos, enseñamos o vivimos como algo natural y “dado”, se nos vuelva problemático. A este salto conceptual, es al que vamos a obligarnos en esta conferencia: ¿Qué es la Oftalmología?... ¿Qué puede ser la Oftalmología?

En un primer nivel, la respuesta no puede ser más elemental: La opinión general entiende por tal, “La especialidad médica que se refiere al aparato de la visión y a sus enfermedades”.

En esta aparentemente vulgar definición, se esconden sin embargo ya dos evidencias que le quitan banalidad. Por un lado, hasta el vulgo es consciente de que la Oftalmología es una especialidad. Somos por tanto especialistas, típicos y auténticos parapetados tras la doble garantía que nos da tanto la limitación anatómica del aparato visual, como la particularidad de las técnicas exploratorias, que son esencialmente diferentes de las que el médico general cotidianamente maneja.

Por otro lado, es una especialidad médica con todo lo que representa: aplicación de la medicina “entera” a un orden particular de casos prácticos: Los problemas de la Oftalmología son problemas de índole totalmente médica: El interrogatorio, la exploración, el diagnóstico y el tratamiento siguen, los senderos que señala la medicina en su sentido más tradicional. No somos, sin embargo, especialistas limitados a la provisión de meros datos provechosos para otro compañero, que es quien decide el acto médico, tal y como hacen anatomopatólogos y analistas; Incluso no nos vemos obligados a tomar partido por una de las dos grandes formas que separan los actos médicos: médicos o quirúrgicos.

Autor para la correspondencia

Julián García Sánchez

Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

¿QUÉ ES LA OFTALMOLOGÍA?. GÉNESIS DE UNA ESPECIALIDAD

Julián García Sánchez

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 72 a 76

LA OFTALMOLOGÍA CLÁSICA

La primera constancia de la existencia de Oftalmólogos entre nosotros se remonta al período Romano que se extiende durante 725 años (entre el 218 a.c. y el 507 d.c.). En la Bolonia de Andalucía, en las proximidades de Baelo Claudia, apareció una lápida que menciona a los famosos Oftalmólogos Gaditanos; conocemos incluso el nombre de algunos de ellos por los sellos encontrados (Diadumenus, Icarus, Artemidorus). Los especialistas se dividían en: "oculari chirurgi", que practicaban la cirugía, y "oculari clinici", que aplicaban remedios medicinales. (1)

En el período Visigótico, que solamente se extiende 204 años (entre el 507 y el 711), una de las escasas referencias de las que tenemos constancia es la mención a "scothomia" en el libro Etimologías de San Isidoro de Sevilla.

La Edad de Oro, tanto de la Oftalmología como de la propia Medicina, tiene lugar durante el período Andalusi. Conviene recordar, que Alándalus no es Andalucía y, que Andalusí no es andaluz. Alándalus es una realidad histórica, política y social con notable pluralidad étnica, lingüística y religiosa. Durante siglos representó el centro de gravedad de la Península Ibérica, siendo el período de su máximo esplendor entre los siglos X y XII. Dice López Piñero: "En la historia de la medicina, Al-Andalus ocupa una posición cuyo relieve no ha sido igualado por ninguna otra de las culturas que antes o después ha tenido como escenario la Península Ibérica". (2,3) Según el propio López Piñero, el cirujano por excelencia fue Abulcasis, (4) Córdoba, 936-1013. Su Obra Altaşrif, fue el "Texto fundamental de la cirugía europea durante medio milenio." (López Piñero). Sirvan de ejemplo sus comentarios sobre la cirugía de la catarata: "Sepas que la reclinación de la catarata exige ser presenciada muchas veces antes de que un aprendiz intente practicarla." "Ha llegado a mi conocimiento que algunos en Iraq fabrican un reclinador hueco para succionar la catarata." "No he visto a nadie de nuestros contemporáneos que lo haya fabricado, ni lo he leído en los libros de los Antiguos. Probablemente se trata de una novedad." El más ilustre clínico fue Avenzoar (3) (Sevilla, 1091-1161) cuyo tratado es el más conocido y difundido por toda Europa en sus versiones en hebreo y latín. También merece una mención especial el filósofo médico Averroes (5) (Córdoba, 1126-Marrakech, 1198), en su obra hay una pormenorizada descripción del nervio óptico. Es el primero en aclarar el mecanismo de la visión, rebatiendo la teoría de la emanación, defendiendo que es el ojo el que recibe los rayos, en contra de la opinión general. El recopilador de los conocimientos Oftalmológicos de la época es Alğāfiqī (6) (Córdoba? - 1165). Su obra: "Guía de la Oculística", es un libro monográfico de las enfermedades del ojo, que incluye consejos prácticos. Dibujos del instrumental, etc.

En el período de los Reinos Hispanos de Castilla, Aragón, Portugal y Navarra, los conocimientos oftalmológicos se basaban en la traducción de los textos publicados por los Oftalmólogos del período Andalusi. Tenemos conocimientos de varios Oftalmólogos que han dejado su huella: Abraham de Aragón. Nathan ben Joel Falquera, Arnaldo de Vilanova (Valencia, 1235 - Genova, 1311), el médico hispano-medieval más conocido y Pedro Hispano (Portugal, s. XIII) (7).

Transcurren unos siglos de oscuridad en los que prácticamente no se producen novedades dignas de mención, man-

teniéndose los conocimientos en fase de estancamiento. Sorprendentemente, aparece el libro "EL USO DE LOS ANTOJOS", publicado en 1623 por Benito Daza de Valdés, Notario de la Inquisición de Sevilla que, sin ser ni médico, ni físico, ni óptico hace una publicación, única en el mundo, en la que describe con total precisión y con unos ejemplos prácticos de una claridad extraordinaria, el procedimiento para medir el valor de los cristales correctores de miopía y presbicia que apenas difiere de las dioptrías actuales. Aparece unos años más tarde una copia en Francia, traducida sin ninguna modificación, sin indicar su origen, aunque sin firma. Las conclusiones de su obra fueron confirmadas casi tres siglos después por los grandes maestros de la Oftalmología de finales del siglo XIX. Su esquema ha sido adoptado como escudo por la Sociedad Española de Oftalmología. (8)

**LA EDAD MODERNA DE LA OFTALMOLOGÍA.
EL DESPEGUE DEL SIGLO XIX**

La especialidad, tal y como la vivimos hoy, ha nacido con la misma naturalidad que el crecimiento. La necesidad y conveniencia de la división del trabajo derivó de la doble delimitación anatómica y técnica que exigió, de quien la ejercía, una progresiva dedicación que se fue "exclusivizando" a medida que la especialidad se fue tipificando. Bien entrado el siglo XIX, surgió la polémica sobre el desarrollo de las especialidades, liderado por la Oftalmología que tiene que reivindicar un reconocimiento que tenía siglos de existencia, como hemos comprobado al referirnos a la Oftalmología clásica. En 1838 Van Ohsenoort escribe: "No compartimos en todo la opinión de que la Oftalmología deba separarse de la Cirugía y de la medicina; creemos sin embargo que nada favorece más a los progresos de la profesión que las ramas de la misma se enseñen separadamente puesto que solo estos estudios requieren la vida de un hombre". Esta tesis va ganando adeptos y comienza el desarrollo de las especialidades que logran independizarse basándose en "criterios anatómicos" como Oftalmología, Cardiología, Otorrinolaringología, Urología, Neurología, etc, "nosológicos" como Sifilografía, "cronológicos" como Pediatría y Geriatria o "técnicos" como Terapéutica Física, Radiología, Análisis Clínicos, Anestesiología, Anatomía Patológica, etc. La eficacia de esta medida, al menos en lo que nos concierne como Oftalmólogos, queda patente 13 años después, cuando en 1851-52 se difundió el descubrimiento del Oftalmoscopio, por Von Helmholtz en 1850, que abre nuevos horizontes y da salida a la impresionante carrera que ha recorrido la Oftalmología, cuyos resultados están ante nuestros ojos. No puede considerarse una casualidad que un año más tarde, Von Graefe realizando la primera iridectomía, inicia el camino que supuso el desarrollo de la cirugía antiglaucomatosa.

Pero el hecho de que la Oftalmología sea quizá el "modelo" de la especialidad con las fronteras mejor delimitadas, no quiere decir que esté situada en un lugar de aislamiento y que todo lo que acontezca fuera de ese territorio le resulte indiferente; por el contrario, existe una relación con las restantes ramas de la medicina (Neurología, Neurocirugía, Medicina interna, Pediatría, etc.), relación que no se ha establecido nunca en el campo competitivo, por el contrario, siempre ha sido planteada en el provechoso nivel de la colaboración mutua, con la consiguiente riqueza para el progreso de todos. (9,10,11)

La Oftalmoscopia: La edad moderna de la Oftalmología comienza con la invención del Oftalmoscopio por Hermann von Helmholtz en 1850, de un modo tan sencillo como un simple portaobjetos iluminado por una luz lateral que se reflejaba hacia el ojo, el observador miraba a través del cristal del portaobjetos. Este simple descubrimiento supuso poner fin a la Oftalmología empírica y el comienzo de la científica, al permitir explorar el interior del ojo, limitado hasta ese momento al estudio del segmento anterior; supuso además el comienzo de una estrecha colaboración con Internistas y Endocrinólogos pues permitió detectar la retinopatía diabética y la hipertensiva, ayudando a controlar mejor la hipertensión arterial y la diabetes. (10,12).

Tras este comienzo, los progresos fueron continuos.

La Perimetría: En 1862 se presenta en el Congreso de Karlsbad el arco perimétrico por Förster y Aubert, considerados “los padres” e iniciadores de la Perimetría clínica. (13) La gran revolución que llegaría en 1945 cuando la Perimetría alcanza su mayoría de edad, de la mano de Hans Goldmann que establece las bases para una Perimetría exacta, base de los actuales perímetros computarizados. (14) La perimetría automatizada, presentada y buscada durante años, fue presentada por Fankhauser en 1976, en la reunión internacional de Perimetría de Tübingen, publicada un año después y es la base de los perímetros actuales. (15) La contribución española al perfeccionamiento de las técnicas perimétricas ha sido fundamental en los últimos años. El Prof. González de la Rosa, ha desarrollado estrategias que permiten medir el campo visual en menos tiempo, disminuyendo el efecto fatiga, mejorando además la sensibilidad y reproducibilidad de la prueba. Los programas por él desarrollados están incluidos en los más perfectos perímetros computarizados actuales (16,17).

La Agudeza Visual: Desde 1705 en que a Hookese se le ocurre la idea de medirla por el ángulo mínimo que permite establecer el límite de separación entre dos puntos, se ha convertido en el procedimiento aceptado universalmente. Helmholtz en 1867 establece el ángulo de un minuto de arco como referencia de normalidad. (18)

La Oftalmometría o Queratometría: Apenas tres años después de su invención del Oftalmoscopio, Hermann von Helmholtz describe el Oftalmómetro que permitió medir por primera vez la curvatura de la córnea y la valoración objetiva del astigmatismo, aunque fue Louis Emile Javal, que en 1880, en colaboración con Hjalmar August Schiötz, presenta el Oftalmómetro, que simplifica la corrección clínica del astigmatismo. (10,12)

La tonometría: El primer tonómetro exacto, para medir la presión intraocular, basado en el principio de aplanación de la córnea, fue ideado por el Ruso Maklakof en 1885 (19) y no ha sido superado hasta 1954, cuando Goldmann utilizando el mismo principio, desarrolla el tonómetro que sigue siendo el patrón (“Gold standard”) a fecha de hoy. (20) El tonómetro de Schiötz de 1905, (21) basado en el principio de la indentación corneal, aunque fue ampliamente usado, es abandonado a lo largo de las décadas de los 60 y 70, definitivamente desplazado por el modelo de Goldmann.

Visión de colores: La necesidad de detectar pacientes con dificultades para percibir determinados colores, imprescindible para optar por determinadas profesiones, puso en marcha el ingenio de los nuevos especialistas y en 1876, Jacob Stilling pone a punto, el primer test de confusión o plancha pseudoisocromática que permitió el diagnóstico clínico de las discromatopsias congénito-hereditarias y/o adquiridas. (22) El procedimiento más utilizado actualmente para la clasificación de las discromatopsias es el Test 100-hue de Farnsworth-Munsell de 1943 y el más simplificado para su uso en la clínica Test Panel D-15 Farnsworth de 1947. (23)

LA CONSOLIDACIÓN DE LA ESPECIALIDAD

A lo largo del siglo XX, además de mejorar los conocimientos y el desarrollo de las iniciativas que ocuparon la última mitad del siglo anterior, se fueron incorporando numerosas novedades, algunas realmente apasionantes.

Biomicroscopio o lámpara de hendidura: Supuso un avance para la especialidad, desarrollada por Allvar Gullstrand en 1911, (24) año en el que se le concede el premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus investigaciones Optométricas, y permitió estudiar a nivel microscópico las estructuras oculares tanto del segmento anterior, y las del segmento posterior con la ayuda de las lentes adecuadas.

Gonioscopio: Permite la exploración del ángulo de la cámara anterior, y por vez primera diferenciaron los glaucomas de ángulo abierto y ángulo cerrado; se inició en 1914, (25) de la mano de Salzmann, Oftalmólogo, Lingüista, Botánico, Geólogo, Matemático y Pintor, aunque la mayoría de edad del procedimiento no se alcanzó hasta que GOLDMANN en 1938, con el desarrollo de lentes, que permiten explorar el ángulo en la lámpara de hendidura. (26)

Electrofisiología: Una vez más, es poco después de la aparición del oftalmoscopio, cuando por primera vez, en 1863, Holmgren, (27) detecta una respuesta eléctrica retiniana a la iluminación, en un ojo de rana aislado. Ya en el siglo XX, Einthoven y Jolly describen las ondas que caracterizan la respuesta eléctrica de la retina ante un estímulo luminoso y las denominan ondas a, b y c. (28)

Tomografía de Coherencia Óptica: (OCT), ha cobrado tal importancia en la Oftalmología que, como ha sucedido con el teléfono móvil, hoy, los MIR no pueden entender como los Oftalmólogos éramos capaces de llegar al diagnóstico, antes de su existencia y esto se consiguió en un período de tiempo extraordinariamente corto pues el primer instrumento todavía imperfecto salió al mercado en 1996 y los modelos realmente útiles o más evolucionados no iniciaron su andadura hasta el año 2002. Diseñado inicialmente para el estudio de la retina, fundamentalmente para los procesos maculares, ha ido extendiendo sus aplicaciones y hoy es capaz de analizar cualquier estructura del ojo, desde el segmento anterior hasta el nervio óptico incluyendo la capa de fibras retinianas, las células ganglionares y prácticamente la totalidad de las capas de la retina, con una resolución muy próxima a la que consigue el histólogo. (29)

LA OFTALMOLOGÍA EN LA UNIVERSIDAD

En España, la Universidad tarda en reconocer la existencia de la Oftalmología, en el momento de su incorporación, se nos presentan nuevas interrogantes. (30) ¿Qué representa la Oftalmología en la Universidad? O quizá ¿Qué representa la Universidad para la Oftalmología?.

Este reconocimiento en el ámbito Universitario como una disciplina en el plan de estudios de la Facultad de Medicina, que podría parecerse un mero acto administrativo más o menos trivial, dista mucho de serlo pues históricamente representa el acontecimiento más importante para su enriquecimiento. En la Universidad, la Oftalmología se constituye a su vez como una praxis, como una enseñanza y como un problema. La asistencia, la docencia y la investigación que se superponen a este acto administrativo, acotan un triángulo inevitablemente conflictivo, es cierto, pero extraordinariamente profundo.

Conflictivo por cuanto, tratar enfermedades, transmitir conocimientos y desvelar incógnitas, son tareas que se desarrollan en ámbitos de legalidad muy distintos o, incluso contradictorios. Pero esta tensión entre polaridades que se resisten a ser unificadas en una síntesis todavía imposible es lo que otorga a la tarea universitaria su inquieta eficacia. Esta entremezclada reunión de asistencia, docencia e investigación constituye el más claro ejemplo de la llamada "cross-fertilization", la fertilización cruzada. La fecundidad original es siempre producto de un cruce y la Universidad debe su historia y su vigencia a ser el lugar donde se encuentran y cultivan las dos culturas. La desinteresada que contempla e investiga y la comprometida que resuelve y ejecuta.

La Oftalmología en la Universidad no puede eludir la servidumbre que conlleva siempre el ejercicio de una profesión, la disciplina mental a que obliga la docencia de ordenar conceptualmente la realidad y el incentivo de desvelar lo oculto e intentar, como decía Camoens, "Navegar en aguas antes nunca navegadas".

Sin embargo, en ningún momento queremos insinuar que la historia de la Oftalmología se inicia en el siglo XIX, cuando alcanzó su lugar en la Universidad; por el contrario, en la exposición "Siglos cuidando tus ojos", que tuvo lugar el pasado año en la Real Academia Nacional de Medicina de España, reivindicábamos el papel de los Oftalmólogos de la España Romana, los de la España Andalusí y, por supuesto los de los dos últimos siglos por lo que de repercusión tuvieron en la Oftalmología actual.

CONCLUSIÓN

El reconocimiento de la Oftalmología como especialidad y su ulterior incorporación a la Universidad, supuso un revulsivo para su desarrollo y marcó el inicio de siglo y medio de continuos avances tanto en los procedimientos exploratorios como terapéuticos que se sigue manifestando en los primeros años del siglo XXI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Del Castillo Quatielliers R. La oftalmología en tiempos de los romanos. Barcelona: Laboratorios del Norte de España;1956:15 y 21.
2. López Piñero, J.M. Prólogo. En Gener Galbis, C. Las Ciencias de la Visión en la España Andalusí siglos X-XIII. Madrid: Punto Médico Ediciones; 1991:13-14.
3. Gener Galbis, C. Las Ciencias de la Visión en la España Andalusí siglos X-XIII. Madrid: Punto Médico Ediciones; 1991:45 y 59.
4. Spink M.S., Lewis G.L. Albucasis on Surgery and Instruments. London: Wellcome Institute;1973
5. Cruz Hernández, Miguel. Abū-l-walid Ibn Rušd (Averroes) Vida, obra, pensamiento, influencia. Córdoba: Monte de Piedad y Caja de Ahorros de Córdoba; 1986:335.
6. Esteban de Antonio, M. Historia de la oculística con especial dedicación a la estrabología. Madrid: Mac Line. 2011
7. Granjel, L.S. Cuadernos de la Historia de la Medicina Española. Salamanca: Seminario de la Historia de la Medicina Española. Universidad de Salamanca; AñoIII-1964:138-140.
8. Daza de Valdés. El uso de los anteojos. Edición fac-símil. Valladolid. Editorial MAXTOR. 2007
9. Del Toro y Quatielliers C. Tratado de las enfermedades oculares y sus accesorios. Cadiz 1878-79
10. Duke Elder S. System of Ophthalmology. Vol V. Ophthalmics Optics and Refraction. Henry Kimpton. London 1970
11. García Sánchez J, Honrubia López FM, García Feijó J, Pablo Júlvez L. Diagnóstico y tratamiento del Glaucoma de ángulo abierto. Mac Line SL. Madrid 2013
12. Risse J-F. Exploration de la fonction visuelle : applications au domaine sensoriel de l'oeil normal et en pathologie. Paris: Masson; 1999.
13. Dubois-Poulsen A. Le champ Visuel. Topographie normal et pathologique de ses sensibilités. Paris. Masson.1952
14. Goldmann H. Grundlagen exakter perimetrie. Ophthalmologica. 1945; 109: 59-70
15. Frankhauser F, Spahr F, Bebie H. Some aspects of the automation perimetry. Sur Ophthalmic. 1977; 22: 131-141
16. González de la Rosa M, Bron A, Morales J, Sponsel WE. TOP perimetry: A theoretical evaluation. Vision Res Sup Jermov. 1996; 36: 88-98
17. González de la Rosa M, Royo Martínez E, Santos Barrera R, Cordobés Dorta L, Losada Castillo MJ. Estrategia probabilística de cálculo del umbral en el glaucoma. Arch Soc Esp Oftalmol. 1995; 59: 235-240
18. Arden GB. Le standard mesuré de l'acuité visuelle. J F Ophtal. 1988; 11: 779-792.
19. Citado por García Sánchez J. Tratamiento del glaucoma. Madrid. Talleres Gráficos Vda. Bermejo. 1979
20. Goldman H. Un Nouveau tonómetro a aplanation. Bull Men Soc Fr Oftal. 1954; 67:474-480
21. Schiötz H. Ein neuer Tonometer. Citado por Simón JM. Glaucomas. Barcelona. Editorial JIM. 1973
22. Stilling J. Pseudoisochromatische Talfen für die Prüfung des Farbwesinnes. Strasbourg. 1876
23. Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100 hue and dichotomous test for color vision. J Opt Soc Am. 1943; 33: 568-578
24. Gullstrand A. Citado por Simón JM. Glaucomas. Barcelona. Editorial JIM. 1973

25. Dellaporta A. Historical Notes on Gonioscopy. Survey of Ophthalmology; 1975; 20:137-149.
26. Duch Samper A.M. Goniscopia. Técnicas exploratorias en oftalmología. En Menezo JL. España E. Espaxs, S.A., 2006
27. Holmgren F. Method att objetivera affecten av ljusintyck pa retina. Upsala Lakaref forh. 1865-66; 1: 177. Citado por Risse J-F. Exploration de la fonction visuelle. 1999. Masson. Paris
28. Einthoven W, Jolly W. The form and the magnitude of electrical response of the eye to stimulation at various intensities. Q J Exp Physiol. 1908; 1: 373-416
29. Muñoz Negrete FJ, Rebolledo G, Díaz Llopism M. Tomografía de Coherencia Óptica. Madrid. Mac Line S.L. 2011
30. Del Toro y Quartiellers C. Tratado de las enfermedades oculares y sus accesorios. Cádiz. 1878-1879

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

García-Sánchez J.

¿Qué es la Oftalmología? Génesis de una especialidad

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 72–76

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.dle03

DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

LAUDATIO FRANCISCO IVORRA MIRALLES, IMPARTIDA EN LA SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR

LAUDATIO FRANCISCO IVORRA MIRALLES, DELIVERED IN THE SOLEMN HONOR MEDAL AWARDING SESION

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España - Rehabilitación
Secretario General de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Al concederle a D. Francisco Ivorra Miralles, la Universidad pública Miguel Hernández de Alicante, el título de Doctor Honoris Causa, se plasmaron virtudes y excelencias que concurren en el hoy homenajeado. Solo referiré, como síntesis, algunas de ellas: honestidad, transparencia y necesidad de hacer, con ausencia de mancha, en impecable blancura; que tal vez sea el reflejo de ser y haber nacido y vivido en Alicante.

Muchos siglos, antes del 14 de octubre de 1944, día en que nació D. Francisco, ya en el siglo III a.c. los iberos y después colonos de la poli griega de Asia menor, fijaban como referencia marítima para la navegación de cabotaje, el Monte Benacantil, el Akra Leuca, o el Pico Blanco. Los romanos tomaban la ciudad leukante o leukant, lucetun, latinizada. La invasión musulmana conforma la Medina laqant o Allaqant, el hoy Alicante. Continua belleza, continuo trabajo, continua blancura. Es ciudad de la que el monovarense Azorín dice que es: "de suavísimos grises en pleno día, y donde el color desaparece por la fuerza del sol". También desde Monóvar las Reales Calasancias se desplazan a la ciudad, a Alicante y fundan en 1950, en la calle mayor, el colegio calasancio, situado hoy en Vistahermosa donde estudió el bachillerato D. Francisco Ivorra Miralles.

La estela médica de su abuelo D. Francisco de Paula, de su padre D. Pedro y de su tío D. Isidro Planelles, quien regentará el servicio de Medicina Interna del Hospital de Alicante, tal vez sea el hilo conductor, por el que D. Francisco Ivorra decide estudiar medicina, para lo cual se traslada, y alcanza la licenciatura en la Universidad de Valencia en 1973. Una estela muy similar, la recuerdo de mi amigo, con el que conviví durante cinco años en el colegio mayor de licenciados Menéndez Pelayo de Madrid, y con el que compartí como profesor titular, y luego como catedráticos de la Universidad Complutense, y como académicos de esta corporación, de la que fue vicepresidente, el también alicantino, de Alcoy, el Prof. D. Domingo Espinos Pérez, trabajador infatigable y quien me describía como en Alicante coexistía la luz diáfana con un cielo azul penetrante. Belleza con obligación del trabajo, tienen una explicación más romántica y mas ilusoria en el cuento narrado donde ambas cualidades se aúnan, entre la bellísima princesa Cántara con sus apuestos pretendientes: Almanzor y Alí: ¡Ay Alicántara, y Ay Alicánt!

D. Francisco Ivorra, realiza la residencia en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de Alicante, para más tarde especializarse en rehabilitación, en cuyo servicio de Medicina Física y Rehabilitación ocupa el puesto de médico adjunto, siendo a su vez profesor de Anatomía y Técnica Anatómica. En 1978 se incorpora como delegado médico provincial de Alicante en Asistencia Sanitaria Interprovincial de Seguros S.A.: ASISA. La cooperativa sanitaria LAVINIA, formada por médicos, a imagen de la catalana de los doctores Espriu, donde estos aportan su trabajo profesional y con él una sociedad de asistencia, al 100% de su propiedad: ASISA. En ella D. Francisco Ivorra, va subiendo paso a paso escalones sucesivos. A los tres años de su actividad fue elegido miembro del máximo órgano de las cooperativas: Miembro del consejo rector de LAVINIA para alcanzar tras diez años de estancia, en 1988, y después de haber asumido la consejería del área comercial, ser designado Consejero Delegado. En el año 2001 pasa a desempeñar las vicepresidencias de la cooperativa LAVINIA y de la Aseguradora ASISA, y desde 2003 ostenta el cargo de presidente de ambas. En su presidencia ha impulsado y reestructurado la compañía, lo que ha permitido consolidar su liderazgo en el sector de seguros de salud e incrementar su cuota de mercado a dos millones trescientos mil asegurados, con un volumen anual de pólizas superior a los mil millones de euros. Además, crea nuevas sociedades, todas ellas inmersas como grupo ASISA, ha diversificado la prestación de servicios como el dental: ASISA dental, oftalmológico: Oftalvist, el área de análisis con el radiológico en ANALIZA. Desde 2011 ASISA ha puesto en marcha proyectos de actuación internacional en Guinea Ecuatorial, en Marruecos, así como la expansión en México, Brasil, Portugal, Italia y Oriente Medio. Ha creado el grupo hospitalario HLA: Hospitales LAVINIA ASISA, siendo actualmente la tercera red hospitalaria privada del país, a la que se suman 32 centros multiprofesionales. En ellos trabajan casi 3.000 personas; tienen en funcionamiento más de 1.250 camas con unas 260.000 estancias anuales. En el cómputo de LAVINIA participan como cooperativistas más de 10.000 médicos españoles.

En el año 2015 el presidente Ivorra crea la Fundación ASISA, ocupando su presidencia. Esta fundación colabora con las universidades públicas y privadas, a través de cátedras universitarias, contando en la actualidad con 9 de ellas. La colaboración se traslada también a

Autor para la correspondencia

Luis Pablo Rodríguez Rodríguez
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

universidades extranjeras, como las de Harvard, Michigan o Chile. Se han patrocinado en este corto tiempo 20 proyectos de investigación y se han premiado al menos 14 tesis doctorales. Mantiene convenios de colaboración con otras Fundaciones como con la de Atresmedias, Mujeres con Africa, y ONCE y recientemente ha firmado un convenio de colaboración con la Fundación de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME), después de su nombramiento honorario. También es de destacar que en el año 2018 efectuó un convenio de colaboración con UNESCO Chair in Bioethics, o red de Bioética de la UNESCO.

Todo ello además de la colaboración prestada reiteradamente en esta RANME, tal como en los foros de los Jóvenes Investigadores, en las sesiones extraordinarias, en las publicaciones, como del libro caricaturas de médicos españoles, o el libro de la colección de microscopios Bruni, y otros eventos que por conocidos y señalados en la Memoria Anual de la RANME y no prolongarme con exceso han sido determinantes para que tal como figura en el acta recientemente leído, haya inducido a la Junta de Gobierno de esta Institución por sus méritos sobresalientes y por su impulso de la Fundación ASISA hacia el mundo sanitario a otorgarle la medalla de honor de esta Real Academia.

No hace mas de tres meses que en su discurso de ingreso en la Academia, el Prof. D. Arturo Fernández Cruz, manifestaba que estamos en un período de verdadera revolución Científica y Tecnológica. Señalaba recientemente la académica y profesora Dña. Adela Cortina, que la novedad, la innovación, no se está produciendo de forma simultánea y equidistante entre lo que Marina denominó la cultura cinco estrellas: la del arte, la literatura y el pensamiento con la de los demás contenidos culturales. Efectivamente no se produce un cambio a la misma velocidad entre la cultura exquisita, y si se genera, en la cultura de la Ciencia; de forma relevante en la Biología y en la Bioquímica, en la Biomatemática, etc, etc., y en la Tecnología. Esto está induciendo cambios en el animal digno, pero sobre todo se está catalizando en el animal espiritual, es decir en la persona, que al ser este un ser biopsico-sociocultural, nos está situando en un nuevo espacio temporal y en un cambio trascendente en la condición de la salud, del estado de bienestar y de la calidad de vida. Ante esta revolución, nuestro pensamiento, idea, valora y actúa sobre el área de la salud.

Sin ser historiador, sabemos de la época de los gremios, de las igualas, de las cooperativas, del médico de asistencia pública domiciliaria, del general, y del de familia y comunitario, del especialista, de la asistencia privada, y de la pública, de la socialización de la medicina, o mejor aún, de la socialización del médico y de los demás profesionales sanitarios. Conocemos de los servicios jerarquizados en torno de un coto especializado, en su mayor parte referidos: bien a un órgano o a un sistema o a un aparato; bien a un modo específico de tratamiento; a un sistema de apertura, centralizado o generalizado de diagnóstico; analítico, radiodiagnóstico, nuclear, anatomopatológico, etc. Incluso a un sistema determinado por la edad, la infantil, la pediátrica, y ahora ante la pertinente longevidad, a la geriátrica. Matizamos la actuación en la

función, en la deficiencia, en la discapacidad, en la independencia, en la libertad, en la Medicina Física y con ella en la Rehabilitación.

Y sin embargo la revolución señala que estamos ya en otro momento. El coto, sigue existiendo y aunque sea necesaria e ineludible e imprescindible la especialización, la agrupación ya se ha creado y ha de seguir creándose, no entre los de una sola especialidad, sino entre los diversos saberes especializados, para actuar en un proceso definido. Solo de esta manera la cosmovisión, la globalización, en terminología actual, permite que la suma de las inteligencias en la diversidad y no en la inteligencia de un solo contenido de un proceso, se magnifique por sinergismo de conocimientos. A ello, actualmente, se une la inteligencia artificial, la inteligencia expandida, que conlleva todo ello a una revolución científica en el proceso con la toma más adecuada de decisión intelectual.

Tal vez, la mayor dificultad se encuentre en delimitar a quien le compete definir la existencia de un determinado proceso. La lucha que se mantiene en el coto especializado con libre mercado, es fratricida. Tiene una sólida base en la escasez del salario médico. Es habitual que en el médico que culmina y ejerce una especialidad observe no sólo como su puerta permanece lo suficientemente abierta, si no como se abren otras, que puedan entornar la suya y además la defendiendo como si fuera propia. No es de extrañar, pues, que los factores enunciados, conduzcan a que cuando concurren acúmulos prevalentes de un determinado proceso y en una situación de estrechez operativa, a través de colectivos colegiales, se busquen soluciones para una determinada especialidad, tal como sucede en la saturación de las urgencias. Por el mismo motivo no es de extrañar, que, con determinadas vías de marketing, se difunda una rápida actuación, para alcanzar un mayor contingente de mercado. Por tanto, es preciso anunciar que un coto democrático, puede ser corrupto; las mayorías pueden imponer un monopolio de salida profesional, que es una forma de resistencia, sin percibir que estamos en otro ámbito computacional, tal como hemos señalado anteriormente, con una decisión intelectual de cosmovisión multiespecializada y con el uso de la inteligencia expandida.

La definición del proceso, la vía de entrada, la puerta abierta antes mencionada, debemos de señalar que dejará de ser un monopolio especializado. No estamos muy lejos de que la digitalización y la computarización, con los síntomas que puntúe el paciente y los que vaya solicitando el algoritmo, decida, con un error mínimo, señalen cual es el proceso del que debe ser examinado.

Por otra parte, al igual que hace un siglo era materia de enseñanza, en los estudios secundarios, la higiene, la sanidad; que tiene una verdadera importancia política para la salud de los ciudadanos y por ende para el Estado; ahora será preciso que se enseñe cuáles son los caracteres, los síntomas, las alarmas que nos deben de conducir a que se proceda con una resolución de urgencia. Este camino educativo es el que habrá de ser aplicado de inmediato, el otro el de la identificación del proceso de estudio le resolverá, como hemos indicado, la inteligencia expandida.

Permítanme que además de esta revolución científica, que como casi siempre, se traduce con educación y tecnología actual, señalemos algunas de las situaciones de los profesionales especialistas. Hace tres o cuatro días para poder alcanzar una especialidad médica, a partir del año 2019, 16.456 médicos han solicitado participar en el examen MIR, de los cuales 15.475, han sido los admitidos, para ocupar solamente 6.750 plazas. Ahondemos más en la situación: de estos 15.475, 4.463 no son médicos de la Unión Europea. De estos 4.463, 2.387 disponen para ellos en exclusividad 277 plazas. Los no europeos que obtengan la especialidad podrán ejercer en su país y en España, pero no en el resto de la Unión Europea, hasta que no obtengan otra nacionalidad. El problema de adaptación transcultural, aún con la diversidad, será fácilmente viable, ya que principalmente su idioma es el español, con mayor contingencia de colombianos (786), ecuatorianos (464), venezolanos (451), bolivianos (405), etc., etc. A todo ello deberemos acomodar la situación del BREXIT; Gran Bretaña es el país de mayor recepción de médicos españoles.

Ya que estamos en este ámbito de titulados, señalemos otra situación acuciante que se va a producir en el que ya es médico especialista. La acreditación, con el sistema MIR, profesional; para que exista un sistema de titulación simple y comparable y una libre circulación en la Unión Europea, se ha desarrollado con solvencia en España como uno de los elementos constitutivos del Espacio Europeo de Educación Superior (EEUS), conocido como Plan Bolonia. Los otros dos pilares de la EEUS, excepcionalmente se han desarrollado. La reacreditación profesional, es decir el aprendizaje permanente, la formación continuada, se efectúa libremente por el propio profesional, en relación a su vocación y a su ética; y sin contraprestación reconocida. La recertificación tiene en perspectiva los cimientos que se están desarrollando en el momento actual. La integración del aprendizaje a lo largo de la vida en la estrategia educativa global, se estima que al menos en cuatro a seis años, desde 2019 será una realidad. Ello obligará a que para poder seguir teniendo la especialidad certificada habrá que recertificarse en la misma, y en su totalidad, aunque en alguna de sus partes, se tenga una mayor o única habilidad. Si no se supera la recertificación, se dejará de ser especialista.

No debemos tampoco hipotecarnos a sabiendas de poseer una magnífica sanidad en España. Tal vez sea mejor constatar algunos datos últimamente referenciados. El 2 de junio de 2018, la revista *The Lancet*, publicaba el índice porcentual HAQ (Healthcare Access and Quality Index) con el que sistemáticamente, en consideración con 32 causas de fallecimiento, mediante un análisis sistemático con GBD (Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factor Study) en 195 países del mundo, sitúa a España con un 92%, de forma similar que en Nueva Zelanda, Dinamarca y Francia. En la valoración anterior, España ocupaba el 8º lugar, y con los datos del 2016 (publicado en 2018) desciende al 19º. Reino Unido ocupa el 23º con un HAQ del 90%. Los últimos países con un 19% de HAQ son Somalia y República Central Africana. El 29 de enero del 2018, Arne Björnsberg publicaba el Health Consumer Power House y el EHCI 2017

(Euro Health Consumer Index 2017) relacionando a 34 países europeos. Se considera con seis epígrafes, en un valor máximo cada uno de ellos: 1) Derecho del paciente e información (125), 2) Accesibilidad, actuación temporal, (225); 3) Resultados en determinados procesos (300); 4) Grado y alcance de los servicios (125); 5) Prevenciones desarrolladas (125); y 6) Medicamentos determinados (100); la suma máxima total es de 1.000 puntos. España alcanza 695, con el puesto 18. Mejor valoración tienen Suecia 17, República Checa 16, Reino Unido 15. Ocupan los primeros puestos Holanda (1) Suiza (2), Dinamarca (3). Francia es el décimo, los últimos los ocupan Grecia (32), Bulgaria (33) y Rumania (34). Una clasificación según los distintos recursos financieros de cada país europeo, con una valoración PPP (Purchasing Power Parity) origina un ajuste del EHCI aproximado (Bang for the buck adjusts score), que en el año 2014 para España le situó en el puesto 17º, pero que para el año 2017 ha descendido entre los 34 países, al puesto 27º. A su vez la publicación señala que no existe relación entre el coste sanitario originado por cada país con el EHCI. Por otra parte, la Comisión Europea indica que la Sanidad española es un 8% más cara que la media europea, aunque en concreto destinó un 6'2 % de su PIB, que es inferior al 7'2 % que alcanza el valor medio del PIB europeo empleado en recursos sanitarios; y eso que según la OCDE la remuneración de los médicos españoles se sitúa en los últimos puestos de los salarios europeos.

Ante la resolución científica y tecnológica iniciada, nos encontramos con que no es un problema de ideología y menos aún de satisfacción. Esta puede ser muy elevada, al pensar el paciente que está en las mejores manos y en la mejor sanidad. El problema está en la condición del valor y en el de la eficiencia. Permítanme otro paréntesis. La decisión, desde luego tiene que estar soportada por la evidencia científica probada. Más con la protocolización sistemática, hemos de tener en cuenta que sólo será efectiva en un 40, 80, 90% de los pacientes; más ¿dónde está la personalización si la decisión desfavorable concurre en el 60, 20, 10% restante?

La implantación de una adecuación ante la resolución científica y tecnológica es sumamente complicada. Se ha aducido sistemáticamente, que si se hubieran puesto en marcha las medidas que se agruparon en aquel, ya antiquísimo plan apodado con el apellido del presidente de la Comisión, no estaríamos en esta situación, sino en otra mucho mejor. O tal vez, probablemente no. Otra situación adecuada surgió cuando se ideó aplicar un parche o barniz de conocimiento que decidió instaurar la troncalidad en las especialidades, aumentando el número de años de la misma, y proporcionalmente disminuyendo el mismo número de los de la especialidad concreta; que en definitiva consistía de emitir competencias, para solucionar situaciones de escasez de recursos sanitarios específicos. Nos podríamos encontrar a título de ejemplo, con que un ginecólogo con una formación inferior es este campo se le habilitara para la asistencia de cirugía general. Es decir, ampliar las competencias con menor formación. Esto es tan disparatado como que un cirujano ortopédico traumatólogo se le faculte para la Medicina Física y Rehabilitación,

o que un cardiólogo, con este sistema obtenga competencias en Medicina Interna. Y el problema, aún es más serio y vergonzante, cuando a un enfermero o un fisioterapeuta, por ejemplo, con una formación no médica, se les asigna para que decida que efectúe individualmente el tratamiento por él elegido o decidido; tal vez en países con el HAQ más inferior, y ante otra posibilidad, tenga algún valor.

Esto es pasar a una decisión simplista del conocimiento, cuando lo necesario es agrupar todos los conocimientos médicos y no médicos en un grupo intelectualivo decisivo y eficaz para el proceso definido, en el estado evolutivo del momento, con la comorbilidad determinada, con la mutación previsible, con la aceptación y adhesión requerida, et., etc., es decir personalizado. El problema es, como acabamos de señalar, no poner parches ante los fallos o desajustes del sistema. Hemos, por una parte, de actualizar el sistema ante la imparable revolución científica y tecnológica, y desde luego democratizarle, manteniendo su sostenibilidad con transferencia del existente, pero despojándole del aparato y la organización ineficaz.

Creo que es imprescindible su realización y por ello lo señalo en el marco de excelencia más imparcial, libre e independiente, como es el académico. Y lo nuestro en el ámbito de la sanidad privada, que puede que sea más libre, y por tanto lo pueda reconducir con mayor facilidad, sin tener que contentar a los electores, no dar espaldarazo a los gremios, a las reivindicaciones sindicales, a los antisistema de la sanidad y a tantos lobys, mal definidos y digeridos.

Tal vez, señoras y señores, a estas alturas de mi intervención, se estén preguntando: ¿si ya se expusieron y alabaron los reconocidos méritos que conforman y aplauden el reconocimiento a D. Francisco Ivorra Miralles?, ¿por qué se exponen en este momento en su laudatio, estas consideraciones sobre el ámbito sanitario?

A un académico se le escoge por sus relevantes y excepcionales méritos. Todos los académicos que son, los tienen; o si me permiten, para dar mas fiabilidad, consideran que uno, como el que habla, no los tenga; De los 50 que somos, se produciría en un 98%; lo cual no excluye que existan otras muchísimas personalidades, con valiosísimos méritos que no sean académicos. Pero la medalla de académico no se otorga exclusivamente por los méritos, como una distinción más, a la obra realizada como un premio, como una condecoración, aunque lo sea. La distinción de académico conlleva a seguir dando aportación de mérito. En este caso, soluciones actuales, ante la revolución científica y tecnológica señalada. Creatividad de la inteligencia humana, que con la expandida en el ámbito sociocultural, ha de culminar en la ética. No es por tanto un brindis, el último convenio firmado por ASISA con la Unesco. La necesaria y nueva aportación del homenajeado, se ha de enmarcar en su precisa y solidaria intervención en los fines y objetivos de esta Real Academia Nacional de Medicina de España, que lo son para los ciudadanos. Es, aunque sea honorífica, una cruz más a soportar, en el ser, existir, y sentir académico. Todo ello sabemos que va

a acontecer en Don Francisco Ivorra, y con la gratitud, por tener que tener esta nueva dedicación, se la tenemos que hacer extensiva a su mujer, a sus hijos, a sus nietos, a toda la familia y a sus amigos. Es por lo que creo, en nombre de todos, las excelentísimas y excelentísimos señoras y señores académicos, poderle dar las gracias a D. Francisco Ivorra por la aceptación de la misma.

Muchas gracias.

He dicho.

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Rodríguez L. P.

Laudatio Francisco Ivorra Miralles

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 77–80

DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.dle04

DISCURSOS, LAUDATIOS Y EXPOSICIONES

LA CONTRIBUCIÓN DEL SEGURO SANITARIO PRIVADO A LA CREACIÓN, MANTENIMIENTO Y FUTURO DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD DE ESPAÑA: EL LIDERAZGO MÉDICO

THE CONTRIBUTION OF THE PRIVATE HEALTH INSURANCE TO THE CREATION, MAINTENANCE AND FUTURE OF THE NATIONAL HEALTH SYSTEM OF SPAIN: THE MEDICAL LEADERSHIP

Francisco Ivorra Miralles

Presidente de ASISA

Cuando me enteré que la Real Academia Nacional de Medicina de España me había distinguido con la Medalla de Honor de esta docta institución, reconozco que sentí alegría, emoción y...sorpresa. No sabría decirles que sentimientos pesaron más en aquel instante; pero, ahora sí lo sé: sin duda, los del agradecimiento y el compromiso entre estas dos Casas de Médicos.

Agradecimiento personal y, sobre todo, institucional, porque entiendo que este reconocimiento no se limita a mi persona sino que se extiende a todos cuantos, a través de los años, han contribuido a crear y hacer crecer las Compañías que forman, el grupo ASISA-LAVINIA y su Fundación.

Muchas gracias Excmo. Sr. Secretario General, querido Luis Pablo, por tu laudatio.

Este agradecimiento se incrementa al reconocer no sólo el honor que me dispensan sino, también, por otorgarme la oportunidad de dirigirme a todos ustedes, presidente, vicepresidente, señores académicos, en esta sede, en la que han trabajado tan ilustres representantes de la Ciencia Médica Española, desde su creación en el año 1861.

Muchísimas gracias en mi nombre y en el de todos cuantos formamos el grupo ASISA-Lavinia y que hoy están aquí presentes: Consejeros, Directivos, Delegados y Médicos de nuestros cuadros asistenciales y de nuestros Hospitales, Centros Médicos, Clínicas dentales, UR, etc. Médicos y no médicos que todos forman parte de esta gran Casa.

Durante casi la mitad de mi vida laboral he ejercido la Medicina como Médico de un Hospital Público. Sé que ustedes no me han distinguido por esta, llamémosle, circunstancia, sino que lo han hecho porque represento a una Organización, creada y gestionada por médicos españoles, que hoy me honró en presidir. Sin duda, ASISA es una gran obra, mérito de muchísimos compañeros, a los que me referiré a lo largo de mi intervención.

Desde su creación, allá por los años sesenta del siglo pasado, se ha distinguido por entender y llevar a la

práctica un modelo asegurador diferente, democrático y liderado y protagonizado por un grupo amplísimo de médicos españoles. El modelo creado e implantado por ASISA no sólo ha permanecido en el tiempo sino que ha crecido en un mundo, cada vez más, exigente, competitivo y cambiante.

Desde nuestra experiencia, tanto la institucional como la personal, desearía compartir con todos ustedes nuestra visión del seguro sanitario privado en España.

Reconozco que el título elegido para la conferencia, **“La contribución del seguro sanitario privado a la creación, mantenimiento y futuro del Sistema Nacional de Salud de España: el liderazgo médico”**, contiene una hipótesis que trataré de demostrar.

En definitiva, se trata de comprender, también en su acepción de abarcar y albergar, la contribución social, laboral y económica de las iniciativas privada y profesional, que se han dado en nuestro País, tanto antes de la generalización de la cobertura del seguro público como durante la existencia de nuestro Sistema Nacional de Salud. También trataré de hablar del futuro y de cómo intentar modelarlo.

Quiero remontarme a los últimos años del siglo XIX en España. Lo hago con la intención de realizar una descripción evolutiva, que nos prepare para entender el alcance de lo logrado y de los desafíos futuros que llegan con aplastante velocidad. Y hago este repaso histórico porque se debería evitar caer en desigualdades ya superadas y que algunos pensadores vislumbran como repetibles con la inclusión creciente de la biotecnología y la bioinformática.

La España de aquellos años, hace poco más de un siglo, se caracterizaba por la no intervención del Estado en la denominada “cuestión social”, en contraste con las iniciativas que había emprendido Bismarck en Alemania de puesta en marcha de los seguros sociales obligatorios (1883).

En este mismo sentido podemos citar la publicación de la Encíclica Rerum Novarum (1891). Por supuesto, la cobertura de las necesidades sanitarias brillaba por su ausencia en España.

Autor para la correspondencia

Francisco Ivorra Miralles

Real Academia Nacional de Medicina de España

C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

En palabras de Santiago Castillo: “ante este panorama o se recurría a la beneficencia o se recurría a la creación de las Sociedades de Socorros Mutuos o Mutualidades”. En estas últimas organizaciones sus miembros eran, a la vez, asegurados y aseguradores y, de todas ellas, las más importantes fueron las que se dedicaban a la cobertura de la enfermedad. Entre los años 1915 y 1925, más del 50% de estas sociedades se dedicaban a esta cobertura.

De nuevo, en palabras de Castillo: “El encarecimiento creciente del costo de los productos farmacéuticos y de la asistencia médica hace que muchas veces este tipo de prestaciones se limite a las labores de inspección control de la evolución del enfermo, obviándose el tratamiento propiamente dicho y los fármacos”. Es increíble cómo se describían las mismas dificultades que identificamos en la actualidad: el alto coste de la asistencia y de los nuevos fármacos.

Estas sociedades, sin duda, fueron el precedente del seguro sanitario privado en España y se mantuvieron hasta la aprobación, por Ley, del Seguro Obligatorio de Enfermedad.

Pero, al mismo tiempo, a finales de ese siglo, el XIX, crecía una potente corriente de opinión a favor del intervencionismo del Estado. En este contexto histórico, en el año 1908 se creó el Instituto Nacional de Previsión, en cuya génesis, por cierto, las Cajas de Ahorro jugaron un papel importante.

En 1919 se estableció el seguro de vejez, que fue el primero de los seguros públicos en España. Martínez Quinteiro se pregunta: ¿Por qué en España no se empezó, como se hizo en Alemania, por el seguro de enfermedad?

Pero el seguro obligatorio de enfermedad no se crea hasta 1942 -aunque sería efectivo a partir de 1944- y era sólo para aquellas personas que la Norma denominaba “productores económicamente débiles”. El límite de esa debilidad económica se establecía por reglamento y valga este apunte: los contenidos básicos de la cobertura podían mejorarse a través de montepíos o mutualidades.

También el INP estableció que el seguro podría utilizar, mediante los conciertos adecuados que estableciese la Obra del “18 de julio”, la colaboración de Cajas de Empresas, Mutualidades e Igualatorios médicos bajo determinadas condiciones. Es decir, el propio INP reconoció la necesidad de contar con la labor que realizaban los Igualatorios Médicos, gérmenes de los que más adelante sería ASISA: un macroigualatorio.

Será bueno recordar que las organizaciones no nacen en campos estériles ni por generación espontánea: las tendencias de pensamiento, las ideas preponderantes, las circunstancias históricas facilitadoras y los líderes que dirigen los grandes proyectos se pueden siempre identificar. Asisa los tuvo.

Paralelamente en 1944 se publica la Ley de Bases de la Sanidad Nacional, generando estructuras que configurarán en los años sucesivos un dispositivo sanita-

rio doble, el de salud pública y el de la provisión directa de servicios.

La asistencia sanitaria prestada con estructuras públicas, que se sustentaba en el seguro obligatorio de enfermedad, fue expandiéndose- en población cubierta y desarrollándose con más centros y hospitales- en los años 50, hasta los 70 del siglo pasado.

En este contexto histórico, nació ASISA, en strictu sensu, el día de Nochevieja de 1955, aunque bajo otra denominación. En el 62 cambia a Asistencia Sanitaria Comarcal y en el 66 a Asistencia Sanitaria Interprovincial en donde comienza una rápida expansión, gracias al entusiasmo de muchos médicos y llega a las 31 delegaciones e Igualatorios, en los primeros años de la década de los 70. En el 91 toma su nombre actual Asisa. Asistencia Sanitaria Interprovincial de Seguros, S.A.

El Dr. José Esprú, fundador de ASISA, creó en el año 1957 el Igualatorio de Barcelona, por entender que “si las compañías pueden tener médicos, lo médicos pueden tener compañías”.

En 1974 se publicó la ley General de Seguridad Social y en 1975 la Ley sobre la Seguridad Social de los trabajadores de la Mutualidad de Funcionarios Civiles del Estado (Muface), que había sido creada, a su vez, en el año 1963. Isfas y Mugeju se crean en el 78.

Con todo lo anterior he querido describirles que, cuando no existía cobertura sanitaria pública en España, o era muy limitada o descoordinada, un rudimentario seguro sanitario privado, que reconocía muchas dificultades económicas, ya existía, y que los Igualatorios Médicos, iniciativas, en consecuencia, profesionales, jugaban un papel fundamental en la asistencia sanitaria ofrecida a la población española.

Posteriormente, el Dr. Esprú, que sabía que los Igualatorios eran compañías anónimas y, también, que las cooperativas no podían legalmente hacer seguros para terceros, creó en 1976 la Cooperativa Lavinia que pasó a ser propietaria, al 100 %, de la aseguradora ASISA. Y así hasta nuestros días, porque seguimos siendo una empresa cuyo único accionista es una gran cooperativa de médicos españoles y sin ánimo de lucro.

Quiero hacerles observar el paralelismo de fechas entre la creación y desarrollo del proyecto ASISA y la extensión poblacional del seguro sanitario público y la Ley de Seguridad Social de los Funcionarios.

¿Cómo debe de interpretarse?: claramente, coexistían necesidades sociales y profesionales que los Igualatorios primero, y ASISA después contribuirían a satisfacer.

Desde la publicación de la Ley General de Sanidad, en el año 1986, hasta nuestros días, las estructuras sanitarias públicas, también las privadas y el seguro sanitario privado no han dejado de crecer y este último, incluso, durante el período de crisis económica iniciada en el año 2008.

Valgan algunos datos para refrendar la aportación del grupo ASISA, en cifras recientes, a la Sociedad Española:

- Más de 257 millones de euros de aportación directa al PIB.
- Más de 1.360 millones de aportación indirecta.

Es decir, por cada euro de PIB generado de manera directa por el grupo ASISA en España, se genera de forma adicional 4,3 euros de PIB en nuestra economía.

- 4.711 empleos directos.
- 24.907 empleos generados de forma directa, indirecta e inducida.
- 390 millones de aportación fiscal total, incluyendo la aportación directa, indirecta e inducida. En definitiva, una cifra equivalente al 0,21% del total de ingresos tributarios a nivel nacional en el año 2016.

Todo lo anterior pone, claramente de manifiesto, cómo el seguro privado contribuye a la riqueza nacional y en consecuencia al mantenimiento de nuestro sistema sanitario. ASISA es el noveno grupo en Seguros en España y el tercero en el sector salud y cuenta con más de 2,3 millones de asegurados y más de 664.000 funcionarios.

Por otro lado es conocido que la prima que las Mutualidades de los funcionarios del Estado, abonan a las aseguradoras por prestar atención sanitaria a sus miembros, es significativamente inferior, al coste reconocido de la asistencia directa prestada por el Sistema Sanitario Público.

En consecuencia, las personas que suscriben un seguro sanitario privado, no sólo financian doblemente al Sistema Nacional de Salud, (por la no utilización de los dispositivos asistenciales públicos y por sus aportaciones impositivas), sino que, y además, contribuyen a financiar, a través del precio de sus seguros, la cobertura sanitaria de los funcionarios.

Es decir, podemos observar una triple participación del seguro sanitario privado en el mantenimiento del SNS: impuestos, reducción de costes públicos y aportación adicional directa del seguro para cubrir la prima, que da la asistencia sanitaria de los funcionarios.

Además, el seguro privado tiene un impacto, muy importante, en la oferta y en la actividad sanitaria privadas de nuestro país y en el empleo. Según los datos recientemente publicados por la Fundación IDIS, el sector sanitario privado en España ocupa a 262.525 profesionales, entre ellos más de 57.800 médicos. Su contribución asistencial es extraordinariamente relevante:

- El 23,2% de los ingresos hospitalarios de España se registran en los hospitales privados.
- El 23,1 % de las altas hospitalarias.
- El 18,4% de las estancias hospitalarias.

- El 17,7% de las consultas
- El 23,3% de las urgencias. Este dato quisiera resaltar por la innegable repercusión social de su magnitud.
- El 29,1% de las intervenciones quirúrgicas totales.

Lógicamente buena parte de esta actividad, es realizada por los profesionales que integran los cuadros médicos de nuestro grupo y en los hospitales del grupo HLA, hospitales Lavinia-ASISA. Todo lo anterior configura también nuestro sistema sanitario y nos permite refrendar la hipótesis planteada.

Pero, ya entrando en la última parte de estas reflexiones nos queda hablar del futuro. Un futuro complejo ante el que podríamos hacernos la pregunta: Estamos preparados?.

Todos reconoceremos que vivimos en un mundo cambiante -siempre lo ha sido-, pero no a la velocidad actual. Los conceptos de tiempo, y distancia son irrelevantes. Ahora la inmediatez es una exigencia social y una característica de buen servicio. En la era de la bioinformática y de la biotecnología el seguro sanitario y la provisión de servicios médicos privados, se verán afectados por cambios importantes y no tardaremos mucho tiempo en comprobarlo.

Quiero resaltar que mis anteriores palabras no incluyen a los cuidadores sanitarios porque, todos coinciden, llevarán una evolución diferente aunque ya existen los denominados cuidadores robóticos una de las claves del futuro para asistencia a personas mayores y enfermos dependientes. Ya hay mascotas robóticas con fines terapéuticos para ayudar en pacientes con Alzheimer a estimular funciones cerebrales.

Así una de cada tres consultas on line es sobre enfermedades, dolencias y tratamientos. Y el 67% de los usuarios de internet españoles busca información sobre temas relacionados con su salud o de sus familias y amigos. Para Daniel Kraft (Dtor de Medicina y Neurociencias en Singularity University) le encanta decir que dentro de poco “en vez de medicamentos, tu médico pronto te va a recetar aplicaciones”.

Tampoco será extraño la convivencia de hasta cuatro generaciones de una misma familia, tres de las cuales, quizá, no serán laboralmente activas. ¿Qué edad media tendrán nuestros futuros asegurados y pacientes?, ¿Cuántas personas padecerán algún tipo de enfermedad y en qué estadio?

En las dos grandes primeras etapas que he descrito, se evidenciaba el protagonismo médico, a través de la creación y labor realizada por los Igualatorios y Cooperativas, pero también el papel que desempeñará el médico cambiará. La formación de los médicos ha cambiado, pero aún poco con la utilización de la simulación clínica, porque el concepto de “aprendizaje automático” también ha llegado a la Medicina.

“La potencia diagnóstica y terapéutica de la inteligencia artificial (IA) es espectacular. Si los ordenadores continúan siguiendo, la Ley de Moore, duplicando

su velocidad y su capacidad de memoria cada 18/24, meses el resultado será que los ordenadores probablemente superaran a los humanos en inteligencia en los próximos cien años. Cuando una IA supere a los humanos en el diseño de mas (IA) podemos enfrentarnos a máquinas cuya inteligencia supere a la nuestra en mas de lo que la nuestra supera a la de los caracoles, nos dice Stephen Hawking. Cuando esto suceda debemos asegurarnos de que los ordenadores tengan objetivos compatibles con los nuestros. No lograrlo podría ser nuestro peor error”.

Podremos tener un médico de familia en nuestro teléfono móviles (de hecho ya las tenemos) Pero aún más, alguna compañía ha anunciado que este mismo año, sacará al mercado teléfonos móviles 5G, con 100 veces mas velocidad que 4G, con menor consumo de energía y , sobre todo, no habrá latencia. Esto será una revolución en cuestiones como operaciones quirúrgicas a distancia o en realidad virtual aumentada, en palabras del Vicepresidente de Qualcomm.

¿Qué nuevas destrezas o habilidades quirúrgicas deberán tener nuestros cirujanos?

La conectividad que la informática ofrece y la actualización de información que la inteligencia artificial (IA) aporta son, tan enormes, que superan las posibilidades de cualquier ser humano. En definitiva, una red de conocimiento permanentemente actualizada.

Así pues, no sólo el liderazgo profesional, a mi criterio el **liderazgo social** médico también cambiará, y éste cambio deberíamos de liderarlo..., los Médicos. Me gustaría recordar en este instante una frase de Churchill:

“Queremos muchos ingenieros en el mundo moderno, pero no queremos un mundo de ingenieros”.

Creo y utilizo ahora las palabras del Premio Príncipe de Asturias, Mario Bunge, que se deberá de producir un “refinamiento conceptual”, donde los valores éticos sean perfectamente reconocibles; incluyendo los límites, y el establecimiento de ciertas ,líneas rojas.

Aunque también hay autores que indican “que no hay razones para suponer que los algoritmos no serán capaces de superar al humano medio incluso en ética”. Se habrán percatado que se refiere “al humano medio”, no al profesional médico formado, conocedor del alcance del sufrimiento que provoca la enfermedad y de la dificultad de la toma de decisiones.

En este terreno, recientemente la Directora General de la UNESCO, Audrey Azoulay, por cierto, Organismo Internacional con el que colabora ASISA y que refrenda nuestras actuaciones en el campo de la Bioética, con motivo de la conferencia internacional sobre inteligencia artificial que se celebrará en París el mes de marzo, ha dicho que: “los propios profesionales que están trabajando en inteligencia artificial (IA) se hacen preguntas sin parar, y no quieren que se les deje solos en este debate”.

La IA “ podría superar, en unas décadas, la capacidad intelectual humana y desafiar la relación humano-robot”.- ¿Se podrá desarrollar una voluntad propia

en conflicto con la nuestra?. Stephen Hawking creo en 2016 un centro en Cambridge para abordar ciertas preguntas, muy preocupado por el rápido desarrollo de la IA. Es el centro Leverhulme dedicado a investigar el Futuro de la Inteligencia tan crucial para el futuro de nuestra especie.

El Parlamento Europeo abordara regulaciones que rijan los avances en IA “ya que a medida que aumenta el número de áreas en la vida cotidiana afectada por robots, debemos asegurarnos que los robots estén, y permanezcan, al servicio nuestro”.

En un mundo global, en el que las comunicaciones son más sencillas que nunca antes en la Historia, conviven países cuyas legislaciones permiten determinadas actuaciones asistenciales y científicas, valga el ejemplo de China, otros donde las mismas prácticas están explícitamente prohibidas y otros donde, simplemente, existe un limbo legal, como ocurre, por ejemplo, con la denominada maternidad subrogada. Son otros peligros.

Aquí deben de estar los médicos y, a mi criterio, también las aseguradoras...ofreciendo siempre garantías en las propuestas asistenciales y terapéuticas, las que aporten valor, las que no caigan en la manipulación del sufrimiento y que contribuyan a aportar longevidad a la vida.

Permítanme que me refiera nuevamente a Harari, cuando nos dice:“La inteligencia artificial y la biotecnología están ofreciendo a la humanidad el poder de remodelar y rediseñar la vida. Muy pronto alguien tendrá que decidir cómo utilizar este poder, sobre la base de algún relato implícito o explícito acerca del significado de la vida”. Dejo una pregunta: ¿Deberán de participar los Médicos en esa decisión?

Las entidades no deberemos limitarnos sólo a cubrir el “riesgo del siniestro”, esto no se compadece con nuestros tiempos, ni con la moda hedonista que nos contamina, pero esaes la definición de seguro que hemos conocido; sin embargo, quizá el término “siniestro” también deba de ser redefinido. Todos podremos estar permanentemente monitorizados y, en consecuencia, se detectará antes la enfermedad- cuando no haya síntomas ni signos visibles- y habrá más enfermos.

Claramente este panorama, ya real, cambia nuestras reglas del juego, las profesionales y las aseguradoras. Y el marco regulatorio: ¿cómo será?, ¿el sistema fiscal que conocemos ahora y que permite el sostenimiento de los sistemas públicos; cambiará?

En un terreno más práctico: ¿tendrán sentido los cuestionarios de salud previos a la suscripción de un seguro? Ya les adelanto la respuesta, puede que no, porque nuestros datos nos precederán.

Todo lo anterior indica que el futuro en el sector asegurador sanitario será emocionante, en el que no deberemos ser unos simples “agrupadores” que consigan mejores precios a los asegurados y más pacientes a los profesionales integrantes de nuestros cuadros médicos. Esto lo hará cualquier aplicación, hay más de 325.000 aplicaciones de salud en todo el mundo.

Recientemente escuche que no se deben de tener objetivos poco ambiciosos; no, tienen que ser retadores y utilizar todas las posibilidades que la biotecnología y la bioinformática nos ofrece. Nos situaremos ante un nuevo paradigma médico: “la medicina de precisión” que exige un cambio de perspectiva y donde el objetivo es “buscar el fármaco y la dosis adecuada para cada paciente no para cada enfermedad”.

Y, además, el futuro del seguro sanitario privado no está al margen del desarrollo de la Ciencia de la Medicina. Si lo hacemos, seguiremos respondiendo a los grandes logros sociales, sanitarios y médicos que he intentado mostrar, y que no tienen tantos años:

- Proteger y tratar al enfermo.
- Permitir al médico el ejercicio responsable y satisfactorio de su profesión.
- Contribuir al sostenimiento de la estructura pública que finalmente se decida.

Estas tres premisas están en la cultura de ASISA, las impulsaron los Dres. Esprú y Carreño, que me precedieron en la responsabilidad que ahora desempeño, y deberán de seguir presente en nuestra organización. Pero lo antedicho no debe de ser escuchado como frases hechas, como lugares comunes a los que recurrir. Hace unos días, en un paso de peatones de Madrid, leí lo siguiente: “Las frases hechas se deshacen viviendo”.

Efectivamente, la realidad descrita podría dar al traste con estas tres pretensiones expresadas anteriormente y paso, de nuevo, a recordar a Churchill: “Nunca me preocupo por la acción, solo por la inacción”.

No olvidemos que “La imaginación sigue siendo nuestro atributo más poderoso”. ...el compromiso...también. “No debemos temer al cambio, sino hacer que funcione a nuestro favor”. Decía Shopenhauer. “la salud no lo es todo, pero sin ella, todo lo demás es nada”.

“Sin duda nuestro mundo cambiara enormemente en los próximos cincuenta años. Animo a tener imaginación y a ser pioneros ya que nunca sabemos realmente donde se producirá el próximo gran descubrimiento científico ni quien lo hará.”

Para finalizar, quiero reiterar mi agradecimiento a la Real Academia Nacional de Medicina por su reconocimiento. Su medalla contiene la alegoría de una matrona simbolizando la Medicina y la leyenda: *Ars cum natura ad salutem conspirans* (El arte colaborando con la naturaleza en pro de la salud)... No será coincidencia que las dos Organizaciones compartamos esta visión. Buena parte de los trabajos de la Fundación ASISA se dedican a apoyar a las Artes y muy especialmente a la Música.

Y, también, quiero agradecer a todos los compañeros del grupo ASISA su demostrada confianza, su calidad humana y su excelente trabajo junto a su presencia, hoy aquí. Bajo cualquier circunstancia es un honor presidir esta gran Entidad con el mejor equipo de personas que uno pueda jamás encontrar.

Si desea citar nuestro artículo:

Ivorra-Mirallès F. - La contribución del seguro sanitario privado a la creación, mantenimiento y futuro del SNS
ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España; An RANM · Año 2019 · número 136 (01) · páginas 81–85
DOI: 10.32440/ar.2019.136.01.dle05

A N A L E S R A N M

REVISTA FUNDADA EN 1879

**LA OBRA DE REFERENCIA
DE LEXICOGRAFÍA MÉDICA
EN ESPAÑOL**

DTM DICCIONARIO
DE
TÉRMINOS
MÉDICOS

CASI **52000 ENTRADAS**

CERCA DE
30000 SINÓNIMOS

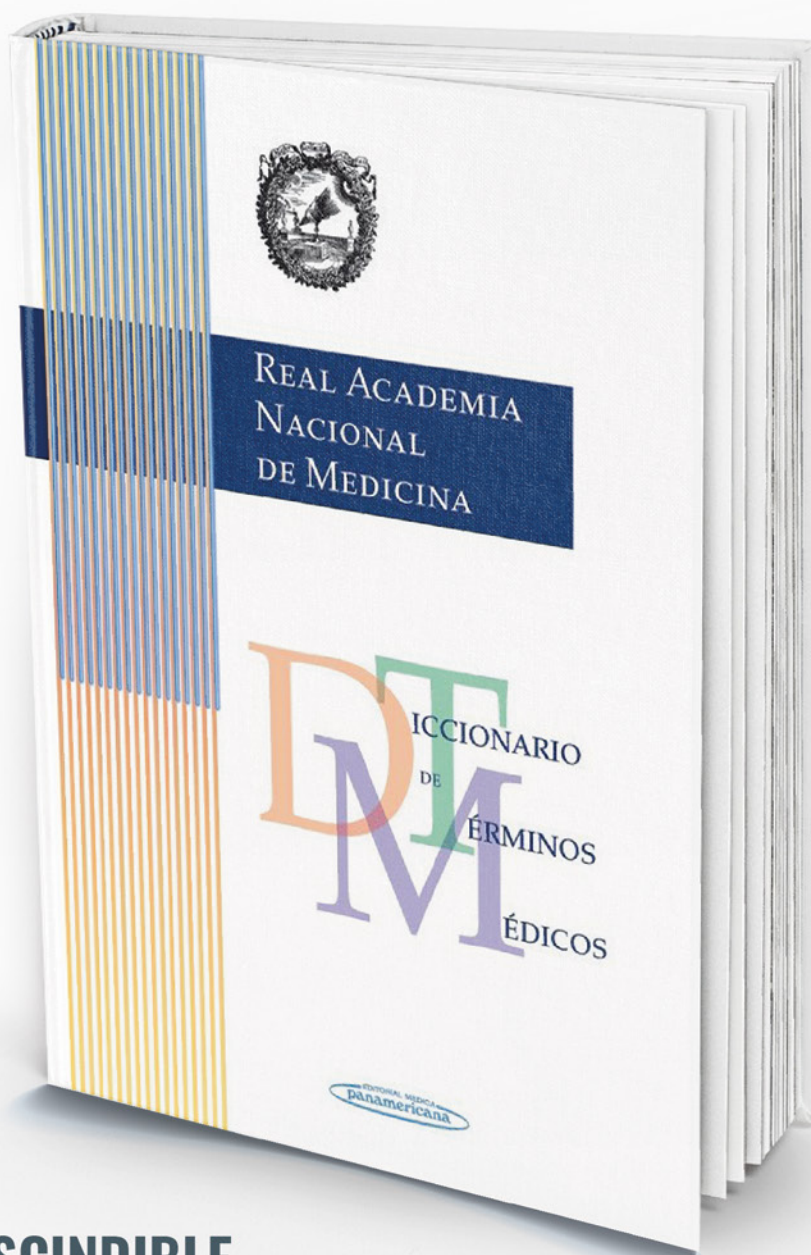
INFORMACIÓN ETIMOLÓGICA
DE **7000 TÉRMINOS**

27000 OBSERVACIONES
LINGÜÍSTICAS

EQUIVALENTES DE LOS
TÉRMINOS EN INGLÉS

ETIMOLOGÍAS, SIGLAS,
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

VERSIÓN ELECTRÓNICA



**UNA OBRA IMPRESCINDIBLE
PARA TODOS LOS PROFESIONALES
DE LA SALUD**



REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA

EDITORIAL MEDICA
panamericana

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ANALES RANM

ANALES RANM (nombre abreviado según norma ISO-4 para revistas científicas: an. ranm) es una revista científico-médica de ámbito nacional e internacional que publica contenidos en relación con la salud, enfermedades y patologías que afectan al ser humano y artículos de interés en ciencias biomédicas básicas.

Es la revista científica oficial de la Real Academia Nacional de Medicina de España, edita 3 números al año, y acepta manuscritos en español e inglés. La Publicación tiene dos versiones: una impresa y otra versión on-line (www.analesranm.es).

RESPONSABILIDADES Y ASPECTOS ÉTICOS EN LA PUBLICACIÓN

ANALES RANM considera que la negligencia en investigación o en publicación es una infracción ética seria y tratará este tipo de situaciones de la manera necesaria para que sean consideradas como negligencia. Es recomendable que los autores revisen el Committee on Publication Ethics (COPE) y el International Committee of Medical Journal Editors para mayor información a este respecto. La revista ANALES RANM **no acepta material previamente publicado**. El plagio y el envío de documentos a dos revistas por duplicado se consideran actos serios de negligencia. El plagio puede tomar muchas formas, desde tratar de publicar trabajos ajenos como si fueran propios, copiar o parafrasear partes sustanciales de otro trabajo (sin atribución), hasta reclamar resultados de una investigación realizada por otros autores. El plagio, en todas sus formas posibles, constituye un comportamiento editorial no ético y, por tanto, se considera inaceptable. El envío/publicación duplicada ocurre cuando dos o más trabajos comparten la misma hipótesis, datos, puntos de discusión y conclusiones, sin que estos trabajos hayan sido citados mutuamente uno a otro.

INVESTIGACIÓN HUMANA Y ANIMAL

Toda información identificativa no deberá ser publicada en declaraciones escritas, fotografías o genealogías. Asimismo, no se podrán revelar nombres de pacientes, iniciales o números de historia clínica en materiales ilustrativos. Las fotografías de seres humanos deberán ir acompañadas de un consentimiento informado de la persona y que dicha persona revise el manuscrito previo a su publicación, en el caso de que dicho paciente pueda ser identificado por las imágenes o los datos clínicos añadidos en dicho manuscrito. Los rasgos faciales no deben ser reconocibles.

El Comité Editorial puede requerir a los autores añadir una copia (PDF o papel) de la aprobación de un Comité de Ética en el caso de trabajos con experimentación animal o ensayos clínicos (pacientes, material de pacientes o datos médicos), incluyendo una traducción oficial y verificada de dicho documento. Se debe especificar en la sección ética que todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación ética de los comités de ética relevantes correspondientes a nivel nacional, regional o institucional con responsabilidad en la investigación animal/humana. Se debe añadir igualmente la fecha de aprobación y número de registro. En caso de que no se hubiera recibido la aprobación ética, los autores deberán explicar el motivo, incluyendo una explicación sobre la adherencia del estudio a los criterios propuestos en la Declaración de Helsinki (<https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>).

AUTORÍA

Todos los datos incluidos en la presentación de un manuscrito deben ser reales y auténticos. Todos los autores incluidos deben haber contribuido de forma significativa a la elaboración del documento, así como tiene la obligación de facilitar retracciones o correcciones, si fuera necesario, cuando se encuentren errores en el texto. En el caso de artículos de investigación original y artículos docentes, se recomienda un máximo de 6 autores, aunque se aceptan sugerencias concretas para más de 6 autores. Para otros tipos de manuscritos, 4 autores será considerado un número aceptable. Cada autor deberá especificar cómo desea que se cite su nombre (i.e., solo el primer apellido, los dos apellidos o unir ambos apellidos con guion). En caso de ser necesario, se requerirá que cada autor especifique el tipo y grado de implicación en el documento.

REVISIÓN POR PARES

ANALES RANM publica documentos que han sido aceptados después de un proceso de supervisión por pares. Los documentos enviados serán revisados por "revisores ciegos" que no tendrán ningún tipo de conflicto de interés con respecto a la investigación, a los autores y/o a las entidades financiadoras. Los documentos serán tratados por estos revisores de forma confidencial y objetiva. Los revisores podrán indicar algunos trabajos relevantes previamente publicados que no hayan sido citados en el texto. Tras las sugerencias de los revisores y su decisión, los editores de la revista tienen la autoridad para rechazar, aceptar o solicitar la participación de los autores en el proceso de revisión. Tanto los revisores como los editores no tendrán conflicto de interés con respecto a los manuscritos que acepten o rechacen.

LICENCIAS

En el caso de que un autor desee presentar una imagen, tabla o datos previamente publicados, deberá obtener el permiso de la tercera parte para hacerlo y citarla expresamente. Este permiso deberá estar reflejado por escrito y dirigido a la atención del editor de la revista ANALES RANM. Si la imagen, tabla o datos a publicar están basados en otros previamente publicados habrá de mencionarse dicha circunstancia.

En caso de que una institución o patrocinador participe en un estudio, se requiere de forma explícita su permiso para publicar los resultados de dicha investigación. En caso de presentar información sobre un paciente que pueda revelar su identidad, se requiere el consentimiento informado de dicho paciente por escrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de un manuscrito son responsables de reconocer y revelar cualquier conflicto de intereses, o potencial conflicto de intereses, que pueda sesgar su trabajo, o pudiera ser percibido como un sesgo en su trabajo, así como agradecer todo el apoyo financiero y colaboraciones personales. ANALES RANM se adhiere a las directrices del International Committee of Medical Journal Editors, que está disponible en <http://www.icmje.org>, incluyendo aquellas de conflicto de intereses y de autoría. Cuando exista conflicto de intereses, deberá ser especificado en la Página de Título. De igual forma, el impre-

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

so de Conflicto de Intereses (ver impreso) deberá ser rellenado, firmado por todos los autores y remitido al editor de ANALES RANM. Los autores deberán mencionar el tipo de relación e implicación de las Fuentes financiadoras. Si no existe conflicto de intereses, deberá especificarse igualmente. Cualquier posible conflicto de intereses, financiero o de cualquier otro tipo, relacionado con el trabajo enviado, deberá ser indicado de forma clara en el documento o en una carta de presentación que acompañe al envío.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el último párrafo de la sección Material y Métodos, los autores deberán comentar que los pacientes incluidos en el estudio dieron su consentimiento a participar después de haber sido informados de forma concienzuda acerca del estudio. El editor de ANALES RANM, si lo considera necesario, puede requerir la presentación de este consentimiento informado a los autores.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deberán ser remitidos por internet a través de la dirección www.analesranm.es en el enlace de Envío de Manuscritos (o en su defecto entregando el material en la secretaría de la RANM), cumplimentando debidamente todos los campos requeridos siguiendo las normas e instrucciones que aparecen en la misma. El texto del manuscrito (incluyendo primera página o página de título, resumen, cuerpo del artículo, agradecimientos y referencias) deberán incluirse en un único archivo. Las figuras y tablas deberán adjuntarse en archivos separados, usando un archivo para cada tabla o figura.

NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA TIPO DE ARTÍCULO

ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Se considerarán trabajos de investigación clínica o básica todos aquellos relacionados con la medicina interna y con aquellas especialidades médico-quirúrgicas que representen interés para la comunidad científica. Los tipos de estudios que se estiman oportunos son los estudios de casos controles, estudios de cohortes, series de casos, estudios transversales y ensayos controlados.

En el caso de ensayos controlados deberán seguirse las instrucciones y normativas expresadas en CONSORT disponible en www.consort-statement.org, o en otros similares disponibles en la web. La extensión máxima del texto será de 3000 palabras que deberán dividirse en las siguientes secciones: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones. Además, deberá incluir un resumen de una extensión máxima de 300 palabras estructurado en Objetivos, Métodos, Resultados, Conclusiones.

Se acompañará de 3 a 6 palabras clave, recomendándose para las mismas el uso de términos MeSH (Medical Subject Headings de Index Medicus/ Medline disponible en: <https://meshb.nlm.nih.gov/search>) y de términos del Índice Médico Español. Para la redacción de los manuscritos y una correcta definición de palabras médicas le recomendamos consulten el Diccionario de Términos Médicos editado por la Real Academia Nacional de Medicina de España. En total se admitirán hasta 40 referencias bibliográficas siguiendo los criterios Vancouver (ver más adelante). El número máximo de tablas y figuras permitidas será de 6. Una figura podrá estar a su vez formada por una composición de varias. El manuscrito deberá en-

viarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO ORIGINAL DE DOCENCIA

Se considerarán artículos docentes originales aquellos encaminados a mejorar y aportar nuevos datos sobre un enfoque práctico y didáctico de los aspectos docentes más importantes en las Ciencias de la Salud que ayuden a mejorar la práctica docente diaria. La extensión máxima del texto será de 2500 palabras que deberá dividirse en los mismos apartados descritos con anterioridad para los Artículos Originales, con una introducción y unas conclusiones. Se acompañará de un resumen no estructurado de hasta 250 palabras. Se incluirán de 3 a 6 palabras clave. El número máximo de referencias será de 20. Se podrá acompañar de hasta 3 tablas o figuras en los casos precisos. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Son artículos que de forma sistemática intentan mostrar las evidencias más actuales sobre un tema de interés médico o médico-quirúrgico, tratando de establecer una serie de pautas a seguir en determinadas patologías. Los artículos de revisión podrán ser solicitados al autor de forma directa por parte del Comité Editorial (Editor y Editores Asociados) o bien remitidos de forma voluntaria por los autores. Los artículos de este tipo serán revisados por el Comité Editorial, por algún miembro del Comité Asesor/Científico y por Revisores externos. La extensión máxima del artículo será de 4000 palabras divididas en una Introducción, Cuerpo o Síntesis de la revisión (podrán usarse los apartados y sub-apartados que se estimen oportunos) y Conclusiones. El resumen no tendrá que ser estructurado, con un máximo de 300 palabras; Se añadirán de 3 a 6 palabras clave. Se permitirán hasta 50 referencias bibliográficas y hasta 10 tablas o figuras. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CASOS CLÍNICOS

Se permitirá la elaboración y envío de casos clínicos interesantes y que tengan un mensaje que transmitir al lector. No se contemplarán casos clínicos habituales sin interés para la comunidad científica. La longitud máxima de los casos será de 1500 palabras distribuidas en una Introducción, Caso Clínico y Discusión. El resumen tendrá una extensión máxima de 150 palabras y no necesitará ser estructurado. Se permitirá un máximo de 3 figuras o tablas.

El número máximo de referencias bibliográficas será de 10. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CARTAS AL EDITOR

Los artículos incluidos en esta sección podrán ser comentarios libres sobre algún tema de interés médico o bien críticas a artículos recientemente publicados (últimos 6 meses) en la revista ANALES RANM. Se aceptarán de manera excepcional críticas o comentarios publicados en otras Revistas si tienen un interés médico evidente. La extensión máxima del texto en-

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

viado serán 500 palabras sin estructurar. No es necesario incluir resumen ni palabras clave. Se podrá incluir 1 figura o tabla acompañando a la carta. Como máximo se permiten 5 citas bibliográficas. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx) y las figuras en formato .jpg o .tiff y con una calidad de al menos 300 dpi.

CRÍTICA DE LIBROS

En esta sección se permitirá la crítica y comentarios sobre un libro de ámbito médico o médico-quirúrgico en el que se destacarán los aspectos formales y científicos más importantes, así como las aportaciones fundamentales del mismo a la práctica clínica. Su extensión máxima será de 500 palabras. No es necesario resumen, palabras clave y no se permitirán tablas ni figuras, salvo la portada del libro. El manuscrito deberá enviarse en formato Word (.doc o .docx), las tablas en formato (.doc o .docx)

CARACTERÍSTICAS FORMALES EN LA REDACCIÓN DEL MANUSCRITO

Cada trabajo, en función del tipo de artículo anteriormente expresado, deberá estar estructurado según se ha comentado. De forma general los trabajos deberán ir escritos en folios tamaño DIN A4 con una letra 10, tipo Times New Roman, con unos márgenes de 2.5cm y un interlineado de 1.5 con una justificación completa. Los artículos podrán enviarse en Español o Inglés, que son los dos idiomas oficiales de la revista. Durante la elaboración del manuscrito podrán realizarse abreviaturas, previamente especificadas y aclaradas durante la primera aparición de la misma. Se recomienda uso de abreviaturas comunes en el lenguaje científico. No se permitirá el uso de abreviaturas en el título ni el resumen, únicamente en el cuerpo principal del manuscrito. Se deberá hacer especial hincapié en la expresión correcta y adecuada de las unidades de medida. Se considera fundamental y norma editorial la elaboración de un manuscrito que siga las instrucciones anteriormente mencionadas en cuanto a la estructura de cada uno de los tipos de artículos. La estructura general de envío de los artículos será la siguiente:

Página inicial o Página de Título

- Deberá incluirse un Título sin más de 90 caracteres que sea lo suficientemente claro y descriptivo (en castellano e inglés).
- Nombre y Apellidos de los autores - Indicar las Instituciones en las que Trabajan o proceden los autores - Incluir el nombre completo, dirección, e-mail y teléfono del Autor para la correspondencia.
- Título breve: Sin superar los 50 caracteres - Añadir el número de palabras sin incluir el resumen y el número de tablas y figuras si procede.

Segunda página o Página de Resumen y palabras clave

- Se deberá incluir un Resumen si procede según el tipo de manuscrito elegido, en el que deberá incluirse unos Objetivos (indicar el propósito del estudio de forma clara y breve), Métodos (indicando el diseño del estudio, pruebas realizadas, tipo de estudio, selección de pacientes y estudio estadístico), Resultados (los más significativos con su estudio estadístico correspondiente) y Conclusiones (énfasis en lo más importante de lo obtenido en el estudio). A continuación, se incluirán de 3 a 6 palabras clave.

Tercera página o Página de Resumen y palabras clave en inglés

- Siguiendo las mismas recomendaciones anteriormente descritas en el punto anterior, pero en inglés.

Cuarta página y siguientes

- Texto y Cuerpo del manuscrito con sus diferentes apartados -Introducción: Se incluirán los antecedentes más importantes, así como los objetivos del estudio a realizar.
- Material y Métodos: Es la parte fundamental y más crítica del manuscrito. Es conveniente especificar el periodo de estudio, el tipo de población, el diseño del estudio, los procedimientos e instrumentos utilizados en el estudio, así como especificar los criterios de inclusión y de exclusión en el estudio. Deberá incluirse el tipo de estudio estadístico realizado según las características de las variables analizadas y estudiadas. Además, se añadirá si cumple con los requisitos éticos del comité del centro donde se ha llevado a cabo el estudio.
- Resultados: Deben ser claros, concisos y bien explicados. Se intentará resumir parte de ellos en tablas para evitar confusión durante su lectura. Se recomienda no repetir información de las tablas o gráficos en el texto.
- Discusión: Deberán discutirse los resultados obtenidos con respecto a los datos existentes en la literatura de una forma clara y científicamente adecuada. Se evitará repetir comentarios o datos contemplados en los apartados anteriores en la medida de lo posible.
- Conclusiones: Se deberán destacar los aspectos más importantes de los datos obtenidos de forma breve y con mensajes directos
- Agradecimientos
- Referencias o Bibliografía: Se incluirán las citas que el autor o autores hayan utilizado en la elaboración del manuscrito y quede constancia de ellas en el texto. Deberán ser ordenadas según su aparición en el texto y ser incluidas dentro del mismo entre paréntesis y con números arábigos. Las referencias seguirán estrictamente las normas de Vancouver.
- Tablas Deberán realizarse siguiendo los mismos criterios en cuanto a tamaño y tipo de letra, así como interlineado. Cada tabla será incluida en una página en solitario y deberá ser numerada de forma correlativa a su aparición en el texto con números arábigos. Deberá llevar un título explicativo del contenido de la misma de manera clara y concisa. El formato de realización de las tablas será .doc o .docx.
- Figuras Tanto gráficos como fotografías, dibujos o esquemas se consideran figuras. Deberán numerarse según el orden de aparición en el texto. Cada una de las figuras llevará un título explicativo de las mismas, que deberá incluirse en el cuerpo principal del manuscrito tras las Referencias o Bibliografía. Cada figura deberá enviarse en un archivo individual principalmente en formato .tiff o .jpg con una calidad de al menos 300 dpi. Se añadirá además un pie de figura explicativo.

DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y PROCESO EDITORIAL COPYRIGHT

La Real Academia Nacional de Medicina de España, como propietaria de la revista ANALES RANM será responsable de custodiar los derechos de autoría de cada manuscrito. Los autores serán requeridos a completar un documento en lo que concierne a derechos de autoría y la transferencia de estos derechos a la revista ANALES RANM (mirar documento). El autor correspondiente está obligado a declarar si alguno de los autores es empleado del Go-

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ANALES DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

bierno de Reino Unido, Canadá, Australia o Estados Unidos de América o si tiene algún tipo de relación contractual con estas instituciones. En el caso de que un autor sea empleado de Estados Unidos de América, deberá especificar el número de contrato, así como si la investigación ha recibido fondos de Estados Unidos. Igualmente, si alguno de los autores pertenece al Instituto Médico Howard Hughes, deberá especificarlo.

La firma y acuerdo de copyright incluye:

- Responsabilidad y garantía del autor: El autor garantiza que todo el material enviado a ANALES RANM es original y no ha sido publicado por otra revista o en otro formato. Si alguna parte del trabajo presentado ha sido previamente publicada, deberá especificarse en el manuscrito. El autor garantiza que ninguno de los datos presentados infringe los derechos de terceras partes y autoriza a ANALES RANM a usar el trabajo si fuera necesario.
- Transferencia de derechos de uso: El autor transfiere a la Real Academia Nacional de Medicina de España todos los derechos concernientes al uso de cualquier material derivado del trabajo aceptado para publicación en ANALES RANM, así como cualquier producto derivado respecto a la distribución, transformación, adaptación y traducción, tal y como figura en el texto revisado de la Ley de Propiedad Intelectual.

Por tanto, los autores no estarán autorizados a publicar o difundir trabajos aceptados para publicación en ANALES RANM sin la expresa autorización escrita de la Real Academia Nacional de Medicina de España.

PROCESO EDITORIAL Y REVISIÓN

Los manuscritos enviados son recibidos a través de un sistema de envío mediante página web (o email en su caso) y, una vez recibidos ANALES RANM informará a los autores si el manuscrito es aceptado, rechazado o requiere de un proceso de revisión. El proceso de revisión comienza tras la recepción y una evaluación formal del Editor o Editores Asociados.

Posteriormente, el manuscrito será enviado a un mínimo de dos revisores externos o miembros del Consejo Rector o del Comité Científico sin que aparezca el nombre de los autores, datos personales ni filiación de los mismos para asegurar un proceso de revisión apropiado y objetivo. Una vez que el informe del revisor externo se ha recibido, el Comité Editorial emitirá una decisión que será comunicada a los autores.

El primer proceso de revisión no durará más de dos meses. Si un manuscrito requiere cambios, modificaciones o revisiones, será notificado a los autores y se les dará un tiempo para que realicen dichos cambios. La cantidad de tiempo dependerá del número de cambios que se requieran. Una vez que la versión revisada sea enviada, los autores deberán resaltar los cambios realizados en un color diferente y adjuntar una carta de respuesta a los revisores donde se argumentan de forma clara dichos cambios realizados en el manuscrito.

El Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de hacer cambios o modificaciones al manuscrito con el consentimiento y aprobación de los autores sin hacer cambios en el contenido. El objetivo de estos cambios será mejorar la calidad de los manuscritos publicados en la revista. Tras la aceptación de un artículo, este será enviado a prensa y las pruebas serán enviadas al autor.

El autor deberá revisar las pruebas y dar su aprobación, así como indicar cualquier error o modificación en un plazo de 48 horas. Pasado este tiempo, no se admitirán cambios en el contenido científico, el número o el orden de los autores. En caso de que aparezca errores tipográficos u otros errores en la publicación final, el Comité Editorial junto con los autores publicarán una aclaración apropiada en el siguiente número de la revista. En el caso extremo en que los autores insistieran en hacer cambios no autorizados antes de la publicación final del artículo o violar los principios previamente mencionados, el Comité Editorial de ANALES RANM se reserva el derecho de no publicar el artículo.

AGRADECIMIENTOS

En agradecimiento, los revisores recibirán un diploma o documento acreditativo reconociendo su contribución a ANALES RANM (requiere solicitud al Editor). El Comité Editorial y Científico añadirán nuevos revisores cada año y están siempre abiertos a las sugerencias de los revisores para mejorar la calidad científica de la revista.

POLÍTICA EDITORIAL Y PUBLICIDAD

La revista ANALES RANM se reserva el derecho de admitir publicidad comercial relacionada con el mundo de las Ciencias de la Salud si lo cree oportuno. ANALES RANM, su Consejo Editorial y Científico y la Real Academia Nacional de Medicina no se hacen responsables de los comentarios expresados en el contenido de los manuscritos por parte de los autores.

LISTADO DE COMPROBACIÓN

Este listado es muy útil a la hora de realizar la última revisión del artículo previa a su envío a la Publicación. Revisar y comprobar las siguientes tareas: Nombrar un autor de correspondencia y su correo electrónico. Preparar todos los archivos que deberá incluir el envío.

Sobre el Manuscrito verificar:

- Que contiene la lista de palabras clave
- Que se incluyen todas las figuras y sus títulos correspondientes
- Que están todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)
- Que todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía.
- Indicar si alguna de las figuras requiere impresión a color.
- Que las imágenes tienen calidad y la adecuada resolución.

También tener presente:

- Realizar una corrección ortográfica y gramatical.
- Comprobar que todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa.
- Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, incluyendo el material que provenga de Internet.
- Realizar las declaraciones de conflicto de intereses.
- Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía.
- Citar explícitamente las fuentes y origen de contenidos externos.

A N A L E S
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA

