# ANALES

# DE LA

# REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2010 - TOMO CXXVII

CUADERNO TERCERO

SESIÓN NECROLÓGICA

SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: Real Academia Nacional de Medicina

Depósito Legal: M. 5.020.—1958 I.S.S.N. 0034-0634

# XIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE MAYO DE 2010

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

# EL PODER DE LAS IDEOLOGÍAS THE POWER OF IDEOLOGIES

Por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila

Académico de Número

# TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS CHRONIC HEPATITIS C: CURRENT THERAPY AND PERSPECTIVES

Por el Ilmo. Sr. D. José María Ladero Quesada

Académico Correspondiente

# EL PODER DE LAS IDEOLOGÍAS THE POWER OF IDEOLOGIES

Por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila

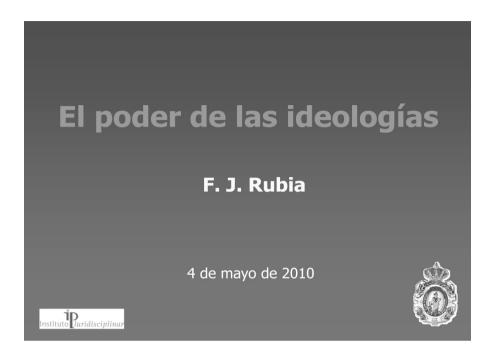
Académico de Número

### Resumen

Las ideologías en el siglo XX han causado millones de muertos. Es importante conocer los mecanismos mentales que dan origen al pensamiento ideológico. Las ideologías se caracterizan fundamentalmente por ser visiones cerradas del mundo con un componente fuertemente dualista. Aunque el pensamiento dualista es probable que sea una categoría más de la mente, y que su localización en el cerebro sea el lóbulo parietal inferior, la unión de un pensamiento maniqueo a un componente emocional supone un gran peligro, por simplificar la historia, cosificarla y por la demonización del contrario, paso previo a su eliminación. Tanto el comunismo como el nacionalsocialismo son ejemplos claros de esta perversión del pensamiento. Conocer, por tanto, sus raíces mentales es de gran relevancia si no queremos repetir la historia.

# Abstract

The ideologies of the XX century have caused millions of casualties. It is important to know the cognitive processes that originate ideological thinking. Ideologies are typically closed visions of the world with a strong dualistic component. Dualistic thinking is likely to be a distinct mental category which implicates the right inferior parietal lobe of the brain. Nevertheless, the connection between a manichean mental-cognitive thought and an emotional component presents great danger, due to the resulting simplification of history, its reification, and the demonization of the opposite, before proceeding to its destruction. Both communism and national socialism are evident examples of this perversion of thought. To know the neurocognitive underpinnings is hence of great relevance if we do not want ro repeat history.



En el siglo xx dos ideologías prendieron en la mente de millones de personas, causando asimismo millones de muertos: me refiero al nacionalsocialismo y al comunismo. Mi prolongada estancia en Alemania me ha llevado a intentar comprender cómo fue posible que intelectuales de gran categoría, como el filósofo Martin Heidegger, que fue miembro del partido nazi, o cómo destacados intelectuales occidentales defendieron el comunismo. Este es el motivo que me lleva a hablar hoy de este tema que, en mi opinión, todavía está sin una explicación satisfactoria.

Quisiera, antes de entrar en materia, delimitar un poco qué entiendo por ideología, recurriendo a las muchas definiciones que se han hecho por sociólogos, historiadores, psicólogos, e incluso psiquiatras.

El término «ideología» fue utilizado por vez primera en Francia por Pierre Cabanis y Antoine Louis Destutt de Tracy (Diapositiva 2) en el siglo XIX. Karl Marx y Friedrich Engels vuelven a utilizar este término cincuenta años más tarde en su obra *La ideología alemana*, publicada a mitad del siglo XIX. Ya en el siglo XX, el filósofo fran-



cés Louis Althusser se dedica a estudiar este tema publicando su obra más conocida en este campo y titulada: *Ideología y aparatos ideológicos de Estado*.

Mientras que para Marx la ideología es una «falsa consciencia de la realidad», Althusser considera que las ideologías cumplen la función de ser «concepciones del mundo» (lo que en alemán se llama 'Weltanschauung' y en español 'cosmovisión').

En Italia es el político y filósofo Antonio Gramsci quien trata la ideología también de forma diferente a la de Marx. Para Gramsci la ideología es «el terreno de lucha incesante entre dos principios hegemóni-

cos». Y otro filósofo italiano, Ferrucio Rossi-Landi escribe que hay dos usos del término ideología: un uso peyorativo de la ideología como «pensamiento falso» (deforme, engañoso) y un uso descriptivo de la ideología como «visión del mundo» y como «justificación o promoción de un sistema político».

El filósofo alemán Christian Duncker sostiene que la ideología es un sistema que explícita o implícitamente reclama ser la verdad absoluta. Por eso existen muchos tipos de ideologías: políticas, religiosas, sociales, epistemológicas, éticas, etc.

Quisiera aclarar que por mi parte no estoy interesado en ningún discurso político o social, sino que mi interés se centra en el mecanismo mental que puede ser origen del pensamiento ideológico. Por eso no entro a considerar la ideología como sistema que puede consolidar un poder político determinado. Entiendo, más bien, que si lográsemos aclarar esos mecanismos mentales habremos dado un paso importante para explicar el origen de las ideologías y, con ello, avanzar en los intentos de evitar que vuelvan a reproducirse con sus nefastos efectos. Si consideramos los nacionalismos como ideologías, y tenemos en cuenta que muchos movimientos terroristas poseen

400 Anales de la real

también una ideología, entonces el interés por comprender cómo esta forma de pensar prende en las mentes de los individuos se convierte casi en una necesidad.

Recojamos, pues, para continuar con este análisis, algunos de los elementos en las definiciones que hemos visto se han hecho de las ideologías. Quisiera resaltar algunos puntos que considero imprescindibles. El primero, de la definición de Antonio Gramsci de que la ideología es «el terreno de lucha incesante entre dos principios hegemónicos». Desde luego, esto es aplicable al nacionalsocialismo, con su división tajante entre arios y judíos y otras razas 'inferiores'; así como lo es para el comunismo con su antagonismo entre burgueses y proletarios. En ambos casos, la característica común es un dualismo exacerbado, un planteamiento en antítesis o antinomias que llama la atención y que, desde luego, simplifica y falsifica la realidad. En ese sentido también puede hablarse de «falsa consciencia de la realidad».

El segundo punto que quiero resaltar es la coincidencia en los criterios de Louis Althusser y Ferruccio Rossi-Landi de que las ideologías son 'Weltanschauungen', o sea, cosmovisiones, que se caracterizan fundamentalmente por tener un componente fuertemente dualista y, sobre todo, por ser visiones cerradas del mundo, es decir, sistemas de pensamiento que tienen explicación para todo. Precisamente por ser visiones cerradas del mundo son necesariamente falsas.

También hay autores que consideran a la ciencia como una ideología, denominándola 'cientismo'. Ahora bien, según los puntos que hemos tratado, la ciencia está alejada de sostener una visión cerrada del mundo, antes bien sostiene lo contrario. Y, desde luego, nunca ha reclamado poseer ninguna verdad absoluta. Cierto es que en el ámbito científico ha habido postulados que pueden ser considerados como ideologías, como por ejemplo el darwinismo social, aunque este no puede ser considerado parte de la ciencia.

Y también es cierto que la ciencia no se libra del pensamiento dualista que puede observarse en numerosas ocasiones a lo largo de su historia. Pensemos, por ejemplo, en las antinomias energía y materia, tiempo y espacio, partícula y onda, big bang y big crunch, etc., en física. O en biología las antítesis genética o medio ambiente, o evolución continua o discreta. O en política la división entre derechas e izquierdas, progresistas y conservadores. Podríamos prolongar esta lista en todas las demás disciplinas, sean mitología, reli-

gión o filosofía, para concluir que el pensamiento dualista es ubicuo y que nos hace sospechar, como ya he expresado en otra ocasión, que podría ser una categoría más de nuestra mente, una especie de anteojos con los que observamos el mundo que nos rodea.

Oue nuestro lenguaje está lleno de términos antitéticos es un hecho. El filólogo alemán Karl Abel publicó en 1885 en Leipzig un libro titulado «Sprachwissenschaftliche Abhandlungen» (Tratados de lingüística), obra que fue citada por Sigmund Freud en su ensavo «El doble sentido antitético de las palabras primitivas». El capítulo octavo de esa obra de Karl Abel lo tituló: «Sobre el sentido opuesto de las palabras originarias». En él habla del periodo en el que el ser humano empezó a formar sus conceptos, de los tiempos primitivos en los que se formó el lenguaje. Y las pruebas más antiguas del habla humana las encuentra en los jeroglíficos egipcios que se remontan hasta los 4.000 años a.C. En este lenguaje egipcio encuentra un sinnúmero de palabras con dos significados antitéticos, como 'oír' v 'estar sordo', 'separar' y 'unir', 'fuerte' y 'débil', 'mandar' y 'obedecer', etc. siendo expresados estos conceptos contradictorios por un mismo sonido. Para Abel, este hecho explica el devenir del concepto y el lenguaje en los tiempos primitivos. En el lenguaje posterior se emplearon dos sonidos distintos para los conceptos opuestos. Mientras más progresa un idioma más desaparece también el sentido antitético de los sonidos. Y respecto a este hecho, nos dice que el nombre 'luz', por ejemplo, no tiene sentido sin su opuesto 'oscuridaď v viceversa.

Al final de su libro, Abel enumera toda una serie de palabras antitéticas, no sólo en el idioma egipcio antiguo, sino en el idioma indogermánico, origen de la mayoría de los lenguajes que utilizamos hoy en Europa y también en el idioma árabe. Así, por ejemplo, en latín 'altus' tiene el significado de alto y bajo; en sánscrito 'arat' significa lejos y cerca; en alemán 'Boden' significa la parte más baja y la más alta de la casa; en latín 'sacer' significa sagrado y maldito; en griego 'daimon' se utiliza para ángeles y demonios; en inglés la palabra 'without' se podría traducir literalmente como 'con-sin', etc.

Ahora bien, ¿no es posible que este hecho nos esté indicando el nacimiento del pensamiento dualista cuando dividimos esas expresiones en dos con significado contrario? Según el criterio de Abel, la antítesis supone una de las primeras operaciones mentales del ser humano.

Sobre el origen del lenguaje existen muchas teorías. Pero una de

402 Anales de la real

las más plausibles nos dice que procede de la comunicación por gestos. Se ha comprobado asimismo que el lenguaje americano por signos utiliza las mismas regiones cerebrales que el lenguaje hablado, lo que habla a favor de esa hipótesis.

La expresión por signos estaba ligada presumiblemente al sistema emocional del cerebro, al sistema límbico. Y sabemos que en el funcionamiento del sistema límbico no existen las antinomias, es más, en los ensueños, por ejemplo, en los que el inconsciente está activo, los términos antitéticos no crean ningún problema y pueden darse conjuntamente. Es, pues, de suponer que el pensamiento dualista, lógico-analítico, humano está ligado al funcionamiento de determinadas regiones de la corteza cerebral y que su surgimiento es relativamente tardío en el desarrollo de la mente de los homínidos.

¿Cuál sería la ventaja evolutiva de un pensamiento de estas características? En primer lugar, sabemos que el cerebro no está interesado en términos absolutos, sino relativos. En la visión, la cantidad de luz no es interesante, sino los contrastes. Y en todo el sistema



**Eugene D'Aquili** 

nervioso lo que se registra son comparaciones, basadas en un mecanismo que llamamos inhibición lateral que es el que crea esos contrastes, mecanismo presente no sólo en todos los órganos de los sentidos, incluida la piel, sino también en todo el Sistema Nervioso Central. No sería, pues, extraño que el pensamiento estuviese basado también en el mismo principio de contraste que se refleja en el pensamiento dualista. ¿Qué mayor contraste para un concepto que su antítesis?

En segundo lugar, la lógica está basada también en términos contrapuestos. Por tanto, es de suponer que las estructuras que sostienen nuestra capacidad lógico-analítica, con la que analizamos el mundo, son las mismas que albergan ese 'operador binario' que el ya fallecido psiquiatra de Pensilvania Eugene D'Aquili (Diapositiva 3) sostuvo es un operador importante para las experiencias religiosas, estéticas y, especialmente, para la formación de mitos.



Norman Geschwind

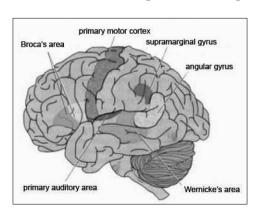
Este área cerebral no sería otra que la que el padre de la neurología conductual en Estados Unidos, Norman Geschwind (Diapositiva 4), denominó la región inferior del lóbulo parietal del hemisferio dominante. Una región que está situada en el giro supramarginal (Diapositiva 5) y que está considerada, junto con el giro angular, como el área de asociación de las áreas asociativas. Su lesión impide la formación de antónimos, así como el uso de grados comparativos de adjetivos, como 'más alto' y 'más bajo',

'mejor que' y 'peor que', etc.

Tendríamos, pues, una región cerebral responsable de la visión dualista del mundo y que nos serviría para analizar ese mundo por contraste, formando antónimos. Así pues, las ideologías tendrían un componente dualista muy fuerte, que resultaría de una exageración de esa forma de pensamiento.

Hace muchos siglos que la filosofía hindú, especialmente el Vedanta Advaita hizo hincapié en la no-dualidad (que es lo que significa en sánscrito advaita), entendiendo que la visión del mundo que nos ofrece el sentido común es una ficción creada por los concep-

tos que la mente superpone a las percepciones. Pero también en Occidente, el profesor de filosofía de la Universidad de California, John Searle, dice que aquello que se nos aparece como realidad es el resultado de las categorías, fundamentalmente lingüísticas que imponemos sobre el mundo. Es un error, dice, creer que el lenguaje sólo se limita



404 Anales de la real

a asignar etiquetas que nos permiten identificar los objetos, somos nosotros los que dividimos el mundo y el lenguaje, es nuestra principal herramienta para ello. Precisamente, el giro supramarginal que antes mencioné está implicado en funciones lingüísticas.

En otro lugar he referido que en las experiencias que llamamos místicas esa función cognoscitiva no está presente y las antinomias, como división entre el yo y el mundo, desaparecen, fusionándose el individuo con Dios, el Vacío, la Nada o la Naturaleza. Con otras palabras: la visión dualista no es la única de la que el cerebro es capaz. También lo es la visión no-dualista que ya era conocida hace muchos siglos por la filosofía hindú.

El sociólogo y filósofo húngaro, afincado en Francia Joseph Gabel escribió en 1962 un libro titulado: *La fausse conscience* (La falsa consciencia), en el que relaciona la ideología con la falsa consciencia. En la falsa consciencia y en la ideología la situación histórica de las relaciones humanas se vive de forma a-histórica, natural, espacialmente dada; se trataría de una disociación esquizofrénica de la vivencia espacio-tiempo, de la cosificación del proceso temporal. Esta disociación siempre es desvalorizante, porque la ambivalencia del devenir histórico se divide de forma maniquea y «el mal» se convierte en «otra cosa distinta», se proyecta hacia fuera.

El psiquiatra suizo Eugen Bleuler definió la ambivalencia esquizofrénica como la incapacidad de integrar existencialmente la ambivalencia que existe realmente en cada contenido de valor concreto.

Para Gabel, la ideología sería una buena ilustración de desvalorización por cosificación o reificación y, por tanto, una verdadera esquizofrenia en el sentido del psiquiatra francés Eugène Minkowski, o sea, un racionalismo patológico, una congelación del mundo conceptual. La ideología mostraría la misma estructura que la esquizofrenia, es decir, la cosificación como denominador común.

En la ideología, como en la esquizofrenia, la historia no se vive sino que se sueña. No se desarrolla temporalmente, sino que se da de manera mágica y espacial. Es una forma de pensar encapsulada en sí misma, dogmática, extraña a la realidad, inaccesible a cualquier experiencia. El aparato conceptual de las ideologías se formaría de forma egocéntrica, y el egocentrismo espacializa el tiempo, se convierte en un sistema supratemporal, algo que ocurre también en el egocentrismo del niño. Por ello, la ideología podría ser un egocentrismo colectivo, un sociocentrismo o un etnocentrismo. Gabel dice que cualquier colectivo es egocéntrico y tiene la tendencia a espa-

cializar la duración del tiempo, a cosificarlo. El tiempo histórico se paraliza, se detiene.

El pensamiento blanco-negro es característico de las formas colectivas e individuales del egocentrismo. La tendencia a la división entre buenos y malos se ha mostrado innumerables veces en las ideologías y en la esquizofrenia. Es lo que la psicoanalista austriaca Melanie Klein llamó la «posición paranoide temprana». En un sistema teocrático, por ejemplo, la humanidad se divide entre «ortodoxos» y «heterodoxos», «justos» y «pecadores», «creyentes» e «infieles». El psiquiatra italiano Silvano Arieti describió el pensamiento superconcreto del esquizofrénico como un pensamiento que utiliza una lógica arcaica, una «paleológica». Esta sería también la lógica de la ideología.

Si esto es cierto, entonces la ideología supondría una vuelta a un pensamiento más primitivo, más simple, con un componente fuertemente emocional, tal y como lo es en la esquizofrenia. La unión del pensamiento fuertemente maniqueo con ese componente emocional conduciría a la demonización del contrario, a explicar toda la historia simplificándola; en el caso, por ejemplo, de la ideología nazi, como una lucha entre razas, y en el caso del comunismo como una lucha entre clases. De la demonización del adversario a la tendencia violenta a su liquidación no hay más que un solo paso.

Así que un instrumento cognoscitivo que nos permite analizar el mundo, como es el pensamiento dualista, sin duda desarrollado en la evolución por alguna ventaja adaptativa, tiene también su parte negativa expresada paradigmáticamente en las ideologías con consecuencias desastrosas para la humanidad. El conocimiento de sus ventajas e inconvenientes deberá ponernos en guardia para evitar en el futuro esas consecuencias negativas.

Un ejemplo del pensamiento dualista de la ideología nazi es la siguiente frase del libro *Mein Kampf* (Mi lucha) de Adolf Hitler: «La gran mayoría del pueblo es, por naturaleza y criterio, de índole tan femenina, que su modo de pensar y obrar se subordina más a la sensibilidad anímica que a la reflexión. Esa sensibilidad no es complicada, por el contrario es muy simple y rotunda. Para ella no existen muchas diferenciaciones, sino un extremo positivo y otro negativo: amor u odio, justicia o injusticia, verdad o mentira, pero jamás estados intermedios». En esta cita vemos que el propio Hitler piensa que la realidad es dual, proyectando su propio pensamiento dualista a la sociedad.

406 Anales de la real

Una expresión típica de las ideologías es la comparación del adversario con una 'manzana podrida' que contamina a las sanas, o con un 'cáncer' que, como dice Hitler, 'corroe las entrañas de la sana raza aria'. La aversión de Hitler por la enfermedad llega a tal punto que tanto enfermos crónicos como personas genéticamente defectuosas debían ser erradicados del resto de la sociedad. Se muestra así el dualismo exacerbado del que antes hablábamos que divide a la sociedad en sanos, que son ellos, en la mente de los ideólogos, los puros, los ortodoxos, y por otra parte los enfermos, lisiados, minusválidos, impuros, heterodoxos, herejes, etc., de los que conviene librarse, enviarlos a campos de exterminio, quemarlos, gasearlos, como así fue en el periodo de la dictadura nacionalsocialista.

La politóloga alemana Hannah Arendt en su libro *Los orígenes del totalitarismo* dice que hay tres elementos específicamente totalitarios que son peculiares a todo pensamiento ideológico. El primero es la promesa de explicar todo el acontecer histórico, la explicación total del pasado, el conocimiento total del presente y la fiable predicción del futuro. Es lo que yo llamaba antes una cosmovisión acabada de la realidad. En segundo lugar, un pensamiento que se emancipa de la realidad que percibimos y que insiste en una realidad «más verdadera». En tercer lugar, el pensamiento ideológico comienza en una premisa axiomáticamente aceptada, deduciendo todo a partir de ahí.

Como he dicho al principio, una de las ideologías más nefastas del siglo xx ha sido la del comunismo, especialmente en su vertiente estalinista. El comunista yugoslavo Milovan Djilas, describió a Stalin como 'el mayor criminal de la historia', en el que se combinaba 'la criminalidad sin sentido de un Calígula con el refinamiento de un Borgia v la brutalidad del zar Iván el Terrible'. Sigue siendo un misterio, como dice el escritor británico Alan Wood, cómo fue posible que Stalin estuviese tanto tiempo en el poder, desde 1928 hasta 1953, aterrorizando a la población, recurriendo al asesinato en masa y al terror, y esclavizando a las naciones de la Europa del Este, siendo al mismo tiempo admirado, reverenciado e incluso amado por muchos y encontrándonos hoy aún con los que mantienen su afecto a su figura y nostalgia por esa época. La aniquilación de la clase de los kulaks, agricultores y campesinos con tierras que contrataban a trabajadores del campo, su envío por millones en vagones de ferrocarril que se utilizaban para el ganado a las inmensidades heladas de Siberia a trabajar en campos de concentración se anticipó al transporte nazi de judíos en el nacionalsocialismo. «Los kulaks no

son seres humanos», diría Stalin, anticipándose a lo que decían los nazis de los judíos o los gitanos. La manifestación pública del así llamado 'holocausto soviético' fueron las purgas entre los años 1936 a 1938 contra miembros del Politburo del propio partido, quienes bajo tortura y amenazas a sus familias confesaron crímenes políticos jamás cometidos.

La red de campos de concentración inmortalizada por Alexander Solzhenitsyn en su obra *El Archipiélago GULAG*, es un equivalente de la red de cientos de campos de concentración nazi.

Llamar a Stalin o a Hitler paranoicos, psicópatas, con complejos de inferioridad y tendencias homicidas no explica prácticamente nada de por qué gran parte de la población siguió durante mucho tiempo a estos personajes participando de la ideología que propagaban.

Tanto el nacionalsocialismo como el estalinismo se caracterizaron por un nacionalismo exacerbado, que, a fin de cuentas, es una forma de pensamiento dualista que distingue tajantemente entre nosotros y los demás. Ahora que el nacionalismo de vía estrecha hace furor en algunas partes de Europa, deberíamos tener en cuenta estas consideraciones si no queremos volver a repetir los errores del pasado.

Si realmente las ideologías están basadas en una visión dualista del mundo y existe el peligro de que esta visión, por ser más simple, puede ser fácilmente adoptada por la inmensa mayoría de la

Quien olvida su historia está condenado a repetirla

Jorge Ruiz de Santallana y Borrais

población; y se le añadimos que una vez asentada esta visión está fuertemente cargada emocionalmente, corremos el peligro de volver a vivir cualquier otra ideología con sus nefastas consecuencias. Por esta razón, cuando en los años 50 y 60 se proclamó el fin de las ideologías puede que los que lo hicieron no estuviesen muy acertados. El crítico literario británico Terry Eagleton, en la introducción de su libro *Ideology*, escrito en 1995, ya dice que en la última década hemos conocido un notable resurgimiento de movimientos ideológicos en todo el mundo, refiriéndose sobre todo al fundamentalismo islámico, sin olvidar el fanatismo estalinista de un Pol Pot en Camboya, el sistema teocrático en Irán o la limpieza étnica en la antigua Yugoslavia. Por esta razón, aquellos que fomentan un pensamiento dualista extremo en las ideologías son, a mi juicio, unos irresponsables siendo extremadamente indulgentes.

No deberíamos olvidar la frase del filósofo español Jorge de Santayana: «Quien olvida su historia está condenado a repetirla».

Muchas gracias

# **BIBLIOGRAFÍA**

D'AQUILI, E. C. «The neurobiological Bases of Myth and Concepts of Deity». *Zygon*, 13:257-275, 1978.

EAGLETON, T. Ideology. An Introduction. Verso, Londres, New York, 1995.

GABEL, J. La fausse conscience – Essay sur la réification. Les Editions de Minuit, Paris, 1962.

MANNHEIM, K. Ideología y utopía. Fondo de Cultura Económica: México, 1987.

# **INTERVENCIONES:**

# Prof. González de Posada:

Muchas gracias Sr. Presidente. Yo me levanto en primer lugar para felicitar al Prof. Francisco Rubia por esta extraordinaria invitación que nos hace a la reflexión, creo que desde el punto de vista político-social, a lo que se ha referido primordialmente es incuestionable lo que nos transmite, a pesar de la enorme dificultad de que en treinta minutos pueda expresarse todo un pensamiento, cosa que sabemos todos por experiencia pero yo no estaría tan de acuerdo, no sólo desde el punto de vista de las anécdotas, vamos a llamarlo

así, de referencia a la física, sino ni siguiera desde la filosofía fundamental o filosofía en la naturaleza, es muy difícil encontrar momentos históricos digamos dualistas, si nos vamos a las profundidades de la Grecia clásica o al pensamiento primitivo de filosofía de la naturaleza, o filosofía y física, Empedocles nos habla de cuatro elementos, lo que estamos llamando las categorías fundamentales, Aristotélico, Newtoniano, Kantiana, por lo menos a mi me gusta llamarlas así, nos hacen también cuatro entidades radicalmente distintas y disjuntas, espacio, tiempo, materia, fenómenos, no son dos, con dificultades podríamos hablar no sólo de no antitéticas sino con enormes dificultades de dualista, y así podríamos seguir poniendo todos los ejemplos, cuando en el siglo XX creemos que hemos resultado ya todo con las partículas elementales, protón, neutrón, electrón, son tres, no son dos, son tres, y Nisbor anunciaría nada menos que la muerte de la física, ya lo sabemos todo, todo está hecho de estas tres cosas, cuatro meses después descubrimos la siguiente de las familias de partículas, los hadrones, si nos metemos en el ámbito de la química llegamos a reunir 92 elementos, hoy con los artificiales 118, no hay dualismo, no es que no haya antitesis en los ejemplos, espacio y tiempo no son ni antitéticos ni duales, son dos elementos que utilizamos clásicamente como referenciales, espaciotiempo Einsteniano como un único referencial trasfondo de la materia, como geometría si queremos decirlo así, con Minkowski. Entonces es muy difícil, es verdad que si podrían ser, por si esto vale como ejemplo, materia-antimateria, protón-antiprotón, pero esto no es pensamiento, esto es realidad, es naturaleza, si es pensamiento sin duda una que ha dicho, correctísima, el Bing Bang y el Big Crunch, la enorme explosión y la hipotética y sugerida gran implosión final, que hoy sabemos que no tiene sentido porque el universo tal y como lo concebimos está en expansión acelerada y en todo caso el final es lo que llamamos el gran desgarro, la disgregación de todo, hoy el Big Crunch no existe tampoco en cosmología o en física. Con la satisfacción enorme de lo que ha significado la reflexión para las ideologías políticas, sociales, y las conductas humanas colectivas detrás de esas versiones ideológicas, creo que la relación a la física convendría paliarla un poquito. Muchas gracias y enhorabuena.

# Prof. Rey Calero

Muchas gracias Prof. Rubia por su interesante disertación sobre el «El poder de las ideologías», por su capacidad de análisis y espíritu crítico, pues también nos afectan.

No hay duda que el s XX ha sido una centuria convulsa de ideologías y masacres: 2 guerras mundiales, los exterminios nazis y estatalinistas, Biafra, Ruanda, genocidio armenio, etc.

Con las dos fuerzas mayores de exterminio de la Historia: los 5 Millones causados por los Nazi, los 100 M por el comunismo «*Le livre noir du communisme. Crimes, terroir, represión*» de Stephen Courtois et al Ed Robert Laffont 1977 lo documentan (20 M en la URSS, 65 M en China, 2 M en Corea del Nte, 2 M Camboya, 1,5 en Afganistán, 1 Europa Oriental, 1,7 Africa, 150,000 America Latina etc.).

Si nos referimos al plano sociopolítico podemos constatar 4 ideologías de referencia: *el liberalismo*, *el socialismo*, *el nacionalismo* y *el anarquismo*.

El liberalismo desde Adam Smith en «The well of nations», el socialismo real con ideologia marxista, sistema nazi hitleriano, y el anarquismo a lo Bakunin Se han consolidao en 2 grupos: a) progresistas: socialismo/liberal, b) en no racional: anarquismo/nacionalismo. Con 3 criterios: 1. primacia del individuo o del grupo 2 aceptación o rechazo de la propiedad privada, 3 el Mito del progresismo.

Según Gluckman la pretendida revolución del 68 fue el cierre de una gran mentira, y de sus complices financiados por la URSS, hasta que se derrumba el muro de Berlin X 1989 «quisieron ejercer de ángeles, anunciando paraísos, y ejercieron de Bestias». El crimen no pertenece ya al mundo de la demencia como en el Demonio de Dostoievski, sino a lo que los Comité del partido decide eliminar, poseedores de la «verdad absoluta», como «manzanas podridas» de la Sociedad que son los disidentes.

«El partido y pensamiento único, instaurado en la mentira ahoga la libertad y la justicia». Albert Camus en «Caligula» realiza la gran metáfora de reflejar desde el poder absoluto y pensamiento único con el terror como clima, en el Imperio Romano, los males de nuestro tiempo.» Si. un hombre fracasa en conciliar la justicia y la libertad fracasa en todo» La falsedad liquida la justicia, da pábulo al rencor y perpetua la intransigencia... Donde prolifera la mentira acecha la tiranía» (en «El hombre rebelde»).

Por ello hay que estar alerta frente a los instalados en la menti-

ra y en el fomento del odio. Lo refería ya Unamuno «atravesamos una grave crisis, no solo económica sino moral y de convivencia por las heridas abiertas de los hunos y los otros».

Es pues de agradecer su mensaje del *fracaso de las ideologías*, referido a mediados del siglo pasado y que nos alertan sobre los intentos de los que se *instalan en la mentira* y lo *políticamente correcto*, y pretenden eliminar la justicia y la libertad. Muchas gracias.

# TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS

# CHRONIC HEPATITIS C: CURRENT THERAPY AND PERSPECTIVES

Por el Ilmo. Sr. D. José María Ladero Quesada

Académico Correspondiente

#### Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C es una «epidemia silenciosa» que afecta a 170 millones de personas. El tratamiento actual, que combina interferón pegilado y ribavirina, sólo es eficaz en la mitad de los casos. Tras diez años de estancamiento, se anuncian nuevos antivirales específicos: inhibidores de la proteasa y de la polimerasa, y medicamentos que potencian los mecanismos celulares de defensa antiviral: inhibidores de la ciclofilina y la nitazoxanida.

### **Abstract**

Chronic infection with hepatitis C virus is a «silent epidemic» affecting 170 million people Worlwide. current therapy, that combines pegylated interferon and ribavirin, is of limited efficacy, with percent cure rate. After ten years of relative blockage, new antiviral drugs are announced: viral protease and polymerase inhibitors and drugs that improve several cellular mechanisms of antiviral defence, as ciclophylline blocking agents and nitazoxanide.

# INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual de la hepatitis crónica por virus C (VHC) se basa en la combinación de interferón alfa (2a o 2b) pegilado y ribavirina. Es un tratamiento de eficacia variable, mala tolerancia, larga

duración y coste elevado que se viene aplicando prácticamente si modificaciones desde hace 10 años y que precisa urgentemente de nuevos fármacos y estrategias. No parece que se pueda esperar mucho de los nuevos interferones (albuferón, locterón, interferón de consenso, etc.), si acaso una mejor tolerancia, y la prolongación del tratamiento sólo es eficaz en algunos casos de respuesta demorada, a cambio de más efectos secundarios, coste y abandonos. Existen una gran cantidad de moléculas en fases diferentes de desarrollo, aunque la gran mayoría se quedarán por el camino, ya que sólo 1 de cada 1000 moléculas que inician su desarrollo preclínico pasan a la fase de ensayos clínicos en seres humanos, y sólo 1 de cada 5 de éstas acaba siendo aprobada para su uso terapéutico, tras más de 8 años de ensayos y con un coste muy elevado (Thompson y cols., 2009).

# TRATAMIENTO DIRIGIDO ESPECÍFICAMENTE CONTRA EL VI-RUS C (STAT-C: «SPECIFICALLY TARGETED ANTIVIRAL THERAPY FOR HEPATITIS C»).

Este enfoque terapéutico incluye los nuevos medicamentos con acción antiviral directa, que constituyen dos categorías fundamentales en pleno proceso de expansión: inhibidores de la proteasa e inhibidores de la polimerasa.

# Inhibidores de la proteasa

Esta proteína enzimática viral es producto de la región NS3/4A del genoma viral y actúa rompiendo las uniones entre diversas proteínas no estructurales del VHC e interactuando con diversas proteínas del huésped (Trif y Cardif) que median la respuesta antiviral innata al inducir la producción de interferón endógeno en respuesta a la replicación viral. Sus inhibidores específicos tropiezan con la rápida aparición de mutaciones virales que generan resistencias específicas y cruzadas y por ello los estudios se han centrado en combinarlos con interferón y ribavirina.

**Telaprevir** ha sido objeto de 2 estudios, PROVE 1 (Hezode y cols., 2009) y PROVE 2 (McHutchison y cols., 2009), independientes aunque de diseño similar, que incluyeron sólo enfermos con genotipo 1, que recibieron 12 semanas de tratamiento triple (PEG-IFN

 $\alpha$ -2A + ribavirina + telaprevir) seguido de 12 o 36 semanas de tratamiento estándar, frente al tratamiento estándar de 48 semanas. Las tasas de RVS fueron del 40% en los grupos de control y del 67 y 69%, respectivamente, en los grupos de estudio, independientemente de que el tratamiento durara 24 o 48 semanas en total. La tasa de efectos adversos, especialmente de reacciones cutáneas graves, fue mayor en los grupos con telaprevir. El ensayo PROVE-3 (Manns y cols., 2009), de diseño similar, se centró en pacientes con fracaso viral previo y mostró también una clara ventaja del grupo con triple terapia frente al control (51% de RVS frente a 14%).

**Boceprevir** es muy similar a Telaprevir en cuanto a eficacia y rápida aparición de resistencias, que comparte con éste, de modo que su asociación no parece adecuada. El ensayo en fase 3 SPRINT-1 (Kwo y cols., 2009), que comparó el tratamiento convencional solo o asociado con boceprevir, mostró una tasa muy superior de RVS en el grupo de ensayo, especialmente cuando se administraba un periodo previo de carga de 4 semanas (PEG-IFN + RBV), frente a los controles (75, 67 y 36% respectivamente). Por contra, las tasas de anemia y disgeusia fueron mayores en el grupo de boceprevir.

Por lo tanto, Telaprevir y Boceprevir han abierto un camino muy prometedor para mejorar la eficacia de los actuales tratamientos contra el VHC. Otras muchas moléculas están en fases más iniciales de estudio con mejores resultados preliminares que las dos primeras, pero aún no se dispone de datos sobre tasas de RVS y tolerancia (Kronenberger y Zeuzem, 2009; Sakamoto y Watanabe 2009).

# Inhibidores de la polimerasa

La diana de estos fármacos es la polimerasa ARN-dependiente codificada por la región NS5B del genoma viral. Existen dos tipos, los análogos y los no análogos de nucleósidos. Los primeros actúan finalizando prematuramente la cadena de ARN y los no nucleósidos mediante su unión a diferentes puntos alostéricos de la polimerasa.

# 1. Análogos de nucleósidos

El primero que alcanzó cierto grado de desarrollo fue **Valopicitabina**, pero hubo de abandonarse por efectos secundarios gastroin-

testinales graves (Lawitz y cols., 2007). Algo parecido ocurrió con **R1626**, que fue abandonada por producir neutropenia grave (Nelson y cols., 2008). De entre las moléculas actualmente en ensayo parece prometedora **R7128**, que al menos de momento ha mostrado cierta eficacia asociada al tratamiento estándar sin haber producido efectos secundarios graves (Lalezari y cols., 2008). No obstante, estos medicamentos tienen una capacidad relativamente escasa de inhibición de la replicación viral, pueden originar resistencias, aunque con una barrera genética superior a la de los inhibidores de la proteasa, y su futuro, si lo tienen, parece irremisiblemente ligado al interferón.

# 2. No análogos de nucleósidos

Se han identificado al menos cuatro puntos de unión alostérica en la polimerasa NS5B, denominados «pulgar» 1 y 2 y «palma» 1 y 2, que son diana de diversos compuestos. HCV-796 ha mostrado eficacia escasa y transitoria en monoterapia (Chandra y cols., 2006), con rápida aparición de resistencias. Sin embargo, combinado con interferón ha ofrecido mejores resultados a muy corto plazo (Villano y cols., 2007); Lawitz y cols., 2009). Finalmente su desarrollo ha sido interrumpido por inducir elevaciones marcadas de transaminasas. Hay otras moléculas de este grupo en fases muy iniciales de desarrollo y, entre ellas, **filibuvir** es la que más ha progresado, aunque todavía está en fase 2 y combinada con el tratamiento estándar (revisado por Kronenberger y Zeuzem, 2009). Un inconveniente que parece común a este grupo terapéutico es la rápida emergencia de cepas resistentes, lo que les hace muy malos candidatos para monoterapia.

# ACTUACIÓN SOBRE FACTORES INHERENTES AL HUÉSPED

Este no es un enfoque totalmente original, puesto que el tratamiento actual basado en interferón y ribavirina no sólo actúa directamente sobre el virus, sino que tiene un efecto inmunomodulador que potencia la respuesta frente al mismo. El mejor conocimiento de la biología del VHC durante su tránsito por el organismo ha permitido identificar varios puntos de actuación que pueden dificultar su replicación (Khattab, 2009).

# Inhibición de la entrada del virus C en la célula:

El virus C circula en la sangre en forma libre o ligado a inmunoglobulinas o a lipoproteínas de tipo VLDL y HDL. Esta unión puede protegerle contra la acción de anticuerpos circulantes. Su ciclo vital se inicia cuando penetra en la célula mediante un proceso endocítico en el que intervienen un número limitado de receptores. especialmente el SR-B1 (scavenger receptor B1) y el receptor CD-81, pero también el receptor para LDL y la proteína de unión intercelular firme claudina (CLDN1). El papel del SR-B1 parece especialmente interesante, ya que este receptor de lipoproteína HDL puede facilitar la entrada de viriones de VHC ligados con HDL formando partículas lipovirales (Acton y cols., 1996; Maillard y cols., 2006). El receptor CD-81 sería también una puerta de entrada específica para el VHC. La inactivación de estos receptores mediante anticuerpos monoclonales específicos o su bloqueo con moléculas de bajo PM puede tener utilidad terapéutica, algo que va se ha demostrado experimentalmente en ratones portadores de hepatocitos humanos (Meuleman y cols., 2008). De todos modos este tipo de intervención requiere para ser eficaz que el virus no pase directamente de célula a célula, algo que está en cuestión actualmente (Witteweldt v cols... 2009) y que el bloqueo de estas estructuras no tenga efectos deletéreos sobre funciones esenciales del organismo.

# Interacción con el metabolismo del huésped

Dado que la infección crónica por VHC interactúa a diversos niveles del metabolismo intermediario del huésped y que esta interferencia es beneficiosa para el virus, parece lógico tratar de modificar estas interacciones con el fin de reducir la viabilidad del virus dentro de las células. Para ello se están desarrollando estrategias que tienen la ventaja de ser potencialmente complementarias del tratamiento STAT-C y el inconveniente de que muchos de estos procesos metabólicos son básicos para la supervivencia del sujeto y por tanto no susceptibles de modificaciones (Khatab MA, 2009).

# a) Metabolismo lipídico

El virus C toma el control de la síntesis de ácidos grasos a partir de glucosa en la célula hepática. Este proceso es fundamental para

la producción de nuevos viriones. La estatinas, fármacos inhibidores de la 3 hidroxi 3 metil glutaril coenzima A reductasa, pueden actuar inhibiendo la síntesis de lípidos geranio-geranilo y se ha comprobado que casi todos los fármacos de este grupo, y en especial **fluvastatina**, inhiben la replicación del VHC en enfermos con hepatitis crónica C (Bader y cols., 2008). Lamentablemente, estos fármacos son relativamente baratos, están amortizados y tienen una firme instauración en el mercado en su indicación principal, de modo que difícilmente la industria farmacéutica va a apoyar los ensayos de «prueba de concepto» necesarios para investigar su posible utilidad en la hepatitis C. Es aquí donde serían deseables el apoyo institucional a la investigación y una cierta elasticidad, que no permisividad, en la aplicación de la normativa de ensayos clínicos.

Otro tipo de fármacos, actualmente en desarrollo como hipolipemiantes, bloquea la síntesis y excreción de VLDL. Aunque tóxicos a largo plazo y por lo tanto con escasas perspectivas como hipolipemiantes, su administración durante periodos cortos puede originar un descenso crítico de la replicación viral que haga más eficaz la administración secuencial del tratamiento estándar (Khattab y cols., 2008).

# b) Inhibidores de la ciclofilina

Las ciclofilinas son proteínas ubicuas que intervienen en el plegamiento de las moléculas proteicas. La ciclosporina A es un undecapéptido cíclico neutro obtenido del hongo *Hypocladium inflatum gams* ampliamente utilizada como inmunosupresor, habiéndose comprobado que inhibe la replicación del VIH y del VHC *in vitro* (Sakamoto y Watanabe 2009). Se están investigando moléculas de este grupo carentes de actividad inmunosupresora, y entre ellas destaca **Debio 025**, que ha mostrado una notable actividad inhibidora de la replicación viral tanto en monoterapia (Flisiak y cols., 2008), como asociado a fármacos STAT-C (Coelmont L y cols., 2009) y a PEG-IFN α-2a (Flisiak y cols., 2009). Su efecto secundario más destacable ha sido aumento de bilirrubinemia.

### c) Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina, fácil de valorar mediante el índice HOMA (homeostasis model assessment), tanto de origen metabólico

como inducida por el propio virus C, es el principal factor patogénico para el desarrollo de esteatosis en la hepatitis C crónica y es uno de los principales predictores de fracaso terapéutico (Romero-Gómez v cols., 2005). El VHC interfiere directamente con la cascada de señalización de la insulina, y si además existe un síndrome metabólico, el efecto se potencia al incrementar la disponibilidad intracelular de ácidos grasos (véase más arriba). Por ello se ha planteado la conveniencia de normalizar el índice de masa corporal y el HOMA antes de iniciar tratamiento antiviral. Lo primero se consigue con dieta hipocalórica: lo segundo con fármacos, de los que se han utilizado **pioglitazona** (Conjevaaram y cols., 2008; Khattab y cols., 2009) y metformina (Romero-Gómez y cols., 2009), con mejoría evidente de la resistencia a la insulina y prometedora en lo relativo a la tasa de respuesta viral. Pioglitazona es un agonista de los receptores nucleares PPAR-α que están suprimidos en el hígado de los enfermos con hepatitis C, lo que conduce a una suprarregulación del factor nuclear NF-kB que a su vez favorece la replicación viral; por lo tanto cabe asumir que el incremento de la actividad de los receptores PPAR-y con pioglitazona puede tener un efecto específico en el tratamiento de la hepatitis C.

# d) Inmunomoduladores

Tanto IFN como ribavirina actúan en parte modulando y potenciando la respuesta inmune frente al virus, pero una aportación novedosa puede ser el uso de agonistas de los *Toll like receptors* (TLR), receptores transmembrana que reconocen específicamente patrones específicos de microorganismos y ponen en marcha sistemas inmediatos de defensa, especialmente la síntesis de interferón. Hay datos muy preliminares con **isatoribidina**, un agonista específico TLR7 (Horsmans y cols., 2005), e **IMO-2125**, agonista TLR9 (Agrawall y Kandimalla, 2007).

# OTROS FÁRMACOS

## Silibilina

Es el principal componente activo extraído del cardo mariano (Syllibum marianum), que viene usándose para el tratamiento de las

enfermedades hepáticas desde hace cuatro siglos con resultados dudosos, habitualmente por vía oral v a dosis relativamente bajas. Se conoce mal su posible mecanismo de acción, aunque parece poseer propiedades antioxidantes. Un reciente estudio (Ferenci y cols, 2008), administrando el medicamento por vía intravenosa, mostró un descenso significativo de la carga viral en pacientes que previamente no habían respondido al tratamiento combinado estándar. Posteriormente. Biermer v Berg (2009) han comunicado la negativización duradera de la viremia VHC en un paciente tratado con silibilina intravenosa asociada a dosis altas de ribavirina. Una asociación de silimarina (el extracto crudo de la planta) con vitamina E y fosfolípidos, administrada por vía oral, mostró una reducción de los niveles de citocinas proinflamatorias y de la carga viral en varios grupos de pacientes con hepatitis crónica C (Farlasca y cols., 2008). Este efecto antiinflamatorio puede ser el responsable de la disminución de ferritinemia, un marcador de inflamación y no sólo de sobrecarga férrica, observada en un grupo de pacientes con hepatitis C que recibieron tratamiento con silibilina por vía oral (Bares y cols., 2008). Parece que la relativa ineficacia de la vía oral se debe a factores farmacocinéticos que pueden obviarse administrando dosis más altas, sin detrimento de la tolerancia (Hawke v cols., 2009). Dada la disponibilidad v la buena tolerancia de este producto procedente de la medicina tradicional, parece que merece la oportunidad de ensayarse en un estudio adecuadamente diseñado.

### Nitazoxanida

Este medicamento está autorizado en los EE.UU. y otros países, pero aún no en España, para el tratamiento de infecciones por *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum*, pero su espectro antimicrobiano es mucho más amplio y en el caso de los virus B y C de la hepatitis se descubrió por casualidad al observar que en enfermos coinfectados con estos virus y VIH que eran tratados de estas infecciones oportunistas se producía un descenso significativo de la carga viral. Inmediatamente se constató el efecto inhibidor de nitazoxanida y otras tiazolidas sobre la replicación viral *in vitro* (Korba y cols., 2008) y se realizó un estudio en Egipto en enfermos infectados por VHC, genotipo 4 (Rossignol y cols., 2009) en el que el pretratamiento con nitazoxanida durante 12 semanas mejoró significativa-

mente los resultados del tratamiento antiviral combinado, observándose una tasa de respuesta viral sostenida del 50 % en los tratados de forma convencional y del 79 % en los que recibieron previamente nitazoxanida. El mecanismo de acción parece consistir en la fosforilización selectiva de una proteincinasa que pasa a su forma activa e incrementa la concentración intracelular de eIF2 fosforilada, una proteína intracelular con propiedades antivirales que sólo actúa cuando la célula está infectada por el VHC (Elazar y cols., 2008). Este fármaco es interesante porque es bien tolerado y actúa por mecanismos diferentes que los del tratamiento actual o de los inhibidores virales, por lo que podría complementarlos. Es necesario ampliar la información y comprobar si es igualmente eficaz frente al genotipo 1 (Darling y Fried, 2009).

# Vacunas terapéuticas

Su obtención se ve dificultada por la gran variabilidad del virus y por el deterioro inmunitario del huésped inducido por la propia infección. Se han realizado intentos con la proteína del core, proteínas recombinantes de las regiones E1 y E2, mezclas de péptidos y plásmidos. Probablemente pasarán bastantes años antes de que dispongamos de vacunas eficaces (Klenerman y Barnes, 2009; Stoll-Keller y cols., 2009).

# BIBLIOGRAFÍA

- Acton, S.; Rigotti, A.; Landschulz, L. Z.; Xu, S.; Hobbs, H. H.; Krieger, M. «Identification of scavenger receptor SR-B1 as a high density lipoprotein receptor». *Science*, 1996; 271:518-20.
- AGRAWAL, S.; KANDIMALLA, E. R. «Synthetic agonists of Toll-like receptors 7, 8 and 9». *Biochem Soc. Trans.*, 2007; 35:1461-7.
- BADER, T.; FAZILI, J.; MADHOUN, M., et al. «Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans». *Am. J. Gastroenterol*, 2008; 103:1383-9.
- BARES, J. M.; BERGER, J.; NELSON, J. E., et al. «Silybin treatment is associated with reduction in serum ferritin in patients with chronic hepatitis C». *J. Clin. Gastroenterol.* 2008; 42:937-44.
- BIERMER, M.; BERG, T. «Rapid suppression of hepatitis C viremia induced by intravenous silibinin plus ribaviris». *Gastroenterology*, 2009; 137:390-1.
- CHANDRA, P.; RAIBLE, D.; HARPER, D.; SPETH, J.; VILLANO, S.; BICHIER, G. «Antiviral activity of the non-nucleoside polymerase inhibitor, HCV-796, in patients with chronic hepatitis C virus: preliminary results from a rando-

mized double-blind, placebo-controlled, ascending multiple study». Gastro-enterology, 2006; 130:A748.

- COELMONT, L.; KAPTEIN, S.; PAESHUYSE, J., et al. «Debio 025, a cyclophilin binding molecule, is highly efficient in clearing hepatitis C virus (HCV) replicon-containing cells when used alone or in combination with specifically targeted antiviral therapy for HCV (STAT-C) inhibitors». *Antimicrob Agents Chemother*, 2008; 52:4069-71.
- CONJEEVARAM, H.; BURANT, C. F.; MCKENNA, B. J., et al. «A randomized, double-blind, placebo-controlled study of PPAR-gamma agonist pioglitazone given in combination with peginterferon and ribavirin in patients with genotype-1 chronic hepatitis C». *Hepatology*, 2008; 48:384A.
- DARLING, J. M.; FRIED, M. W. «Nitazoxanide: beyond parasites toward a novel agent for hepatitis C». *Gastroenterology*, 2009; 136:760-3.
- ELAZAR, M.; LIU, M.; McKenna, S., et al. «Nitazoxanide (NTZ) is an inducer of eIF2 and PKR phosphorilation [abstract]». *Hepatology*, 2008; 52:4069-71.
- Falasca, K.; Ucciferri, C.; Mancino, P, et al. «Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection». *J. Med. Virol.*, 2008; 80:1900-6.
- Ferenci, P.; Scherzer, T. M.; Kerschner, H., et al. «Silibilin as a potent antiviral agent in patients with chronic hepatitis C not responding to pegylated interferon-ribavirin therapy». *Gastroenterology*, 2008; 135:1561-7.
- FLISIAK, R.; FEINMAN, S. V.; JABLKOWSKI, M., et al. «The cyclophilin inhibitor Demio 025 combined with Peg IFNalpha2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients». *Hepatology*, 2009; 49: 1460-8.
- FLISIAK, R.; HORBAN, A.; GALLAY, P., et al. «The cyclophilin inhibitor Debio 025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfected with hepatitis C and human immunodeficiency virus». *Hepatology*, 2008; 47:817-26.
- HAWKE, R. L.; SCHRIEBER, S. J.; SOULE, T. A., et al. «Silymarin ascending multiple oral dosing phase: study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C». *J. Clin. Pharmacol.*, 2009 Oct 19. [Epub ahead of print].
- HEZODE, C.; FORESTIER, N.; DUSHEIKO, G., et al. «Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection». *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360:1839-50.
- HORSMANS, Y.; BERG, T.; DESAGER, J. P., et al. «Isatoribidine, an agonist of TLR7, reduces plasma virus concentration in chronic hepatitis C infection». *Hepatology*, 2005; 42:724-31.
- KHATTAB, M.; EMAD, M.; ABDELALEEM, A., et al. «Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance». Liver Int 2009 [Epub ahead of print].
- KHATTAB, M. A. «Targeting host factors: A novel rationale for the management of hepatitis C virus». World J. Gastroenterol, 2009; 15:3472-9.
- KLENERMAN, P.; BARNES, E. J. *Therapeutic vaccines: current status and perspectives*. En «Treatment of liver diseases», V. Arroyo ed. Ars Medica (Barcelona) 2009; 47-56.
- KORBA, B. E.; MONTERO, A. B.; FARRAR, C., et al. «Nitazoxanide, tozoxanide and other thiazolides are potent inhibitors of hepatitis B virus and hepatitis C virus replication». *Antiviral Res.*, 2008; 77:56-63.

- Kronenberger, B.; Zeuzem, S. «Current and future treatment options for HCV». *Ann. Hepatol.*, 2009; 8:103-12.
- Kwo, P. Y.; LAWITZ, E.; McCone, J., et al. «HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin in treatment naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C [abstract]». *J. Hepatol.*, 2009; 50S:4.
- LALEZARI, J.; GANE, E.; RODRÍGUEZ-TORRES, M., et al. «Potent antiviral activity of the HCV nucleotide polymerase inhibitor R7128 with PEG-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500 mg BID for 28 days». *J. Hepatol.*, 2008; 48:29A.
- LAWITZ, E.; NGUYEN, T.; YOUNES, Z., et al. «Clearance of HCV RNA with valopicitabine (NM283) plus peg-interferon in treatment-naive patients with HCV-1 infection: results at 24 and 48 weeks». *J. Hepatol.*, 2007; 46:9A.
- MAILLARD, P.; HUBY, T.; ANDREO, U.; MOREAU, M.; CHAPMAN, J.; BUDKOWSKA, A. «The interaction of natural hepatitis C virus with human scavenger receptor SR-B1/Cla 1 is mediated by Apo-B containing lipoproteins». *FASEB J.*, 2006; 80:2418-28.
- Manns, M. P.; Muir, A.; Adda, N., et al. «Telaprevir in genotype 1 infected patients with prior n 379 on-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results of the PROVE 3 study [abstract]». *J. Hepatol.*, 2009; 50S:379.
- McHutchison, J. G.; Everton, G. T.; Gordon, S. C., et al. «Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection». *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360:1827-38.
- MEULEMAN, P.; HESSELGESSER, J.; PAULSON, M., et al. «Anti-CD81 antibodies can prevent a hepatitis C virus infection in vivo». *Hepatology*, 2008; 48:1761-68.
- NELSON, D.; POCKROS, P. J.; GODOFSKY, E., et al. «High end-of-treatment response (84%) after 4 weeks of R1626, peginterferon alfa-2a and ribavirin followed by a further 44 weeks of peginterferon alfa-2a and ribavirin». *J. Hepatol.*, 2008; 48:371A.
- ROMERO-GÓMEZ, M.; DEL MAR VITORIA, M.; ANDRADE, R. J., et al. «Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients». *Gastroenterology*, 2005; 128:636-41.
- ROMERO-GÓMEZ, M.; DIAGO, M.; ANDRADE, R. J., et al. «Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin». *Hepatology*, 2009; 50:1702-8.
- ROSSIGNOL, J. F.; ELBERT, A.; EL-GOHARY, Y.; KEEFFE, E. B. «Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin». *Gastroenterology*, 2009; 136:856-62.
- SAKAMOTO, N.; WATANABE, M. «New therapeutic approaches to hepatitis C virus». *J. Gastroenterol*, 2009; 44:643-9.
- STOLL-KELLER, F.; BARTH, H.; FAFI-KREMER, S.; ZEISEL, M. B.; BAUMERT, T. F. «Developmen of hepatitis C virus vaccines: challenges and progress». *Expert Rev. Vaccines*, 2009; 8:333-45.
- Thompson, A.; Patel, K.; Tillman, H.; McHutchison, J. G.; «Directly acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C infection: A clinical development update addressing key future challenges». *J. Hepatol.*, 2009; 50:184-94.

VILLANO, S.; RAIBLE, D.; HARPER, D., et al. «Antiviral activity of the non-nucleoside polymerase inhibitor, HCV-796, in combination with pegylated interferon alfa-2b in treatment naive patients with chronic HCV». *J. Hepatol.*, 2007; 46:24A.

WITTEWELDT, J.; EVANS, M. J.; BITZEGEIO, J., et al. «CD81 is dispensable for hepatitis C virus cell-to-cell transmission in hepatoma cells». *J. Gen. Virol.*, 2009; 90:48-58.

# **INTERVENCIONES**

# Profa. Ma Carmen Maroto Vela

Yo me veo obligada a intervenir, no suelo intervenir casi nunca, pero me veo obligada porque realmente quiero felicitarle, nos ha hecho un planteamiento crudo, realista, de cómo estamos con el virus C, y en realidad es que estamos mal, estamos un poquito mejor, pero estamos mal. Por lo tanto, yo le felicito porque además es un trabajo que fue durante mucho tiempo mío también, sigo en ello pero un poco menos. Yo le voy a hacer dos preguntas, una digamos de carácter más virológico en relación a la clínica, no me voy a meter en el virus evidentemente, y la segunda es una pregunta absolutamente personal desde el punto de vista de transmisión. La primera, evidentemente el más frecuente es el 1, esto lo ha dicho muy bien, y vo diría que el 1B, pero cuando nosotros hace mucho tiempo hicimos un estudio multicéntrico con mil y pico casos, posiblemente estaba también su hospital, nos encontramos con que cuando hacíamos el estudio de los genotipos nos encontramos, sobre todo también en Granada, con un genotipo distinto, era el 1A, pero no tanto el 1B como era lo que deberíamos tener y cuando hicimos una separación con grupos de riesgos nos encontramos con que efectivamente esto estaba muy ligado, ¿entonces ustedes han encontrado también esa relación? porque evidentemente el 1B, como usted ha dicho muy bien y todos sabemos, indudablemente es mucho más virulento, por lo tanto produce más resistencias, etc. etc. La segunda pregunta como decíamos está relacionada con, digamos la transmisión y el tratamiento que usted ha dicho. Yo lo que veo de todas estas cosas del tratamiento es que nos referimos siempre que la carga vírica disminuye y bien, es verdad, pero el problema, como usted sabe muy bien, mucho mejor que vo, porque vo no soy clínico, el problema es que baja la carga vírica pero luego vuelve a

subir v que indudablemente cuando empezamos un tratamiento, responden pocos pero dentro de los que responden luego después vuelven otra vez a recidivar, entonces yo no sé si con estas nuevas variantes eso está contemplado y lo que vo digo es que de alguna manera cuando se inician estos estudios no basta sólo con ver ese descenso de la carga vírica sino el mantenimiento, el mantenimiento de la carga vírica que nos indica que indudablemente ese virus está desapareciendo. La segunda pregunta, e insisto, le pido a usted perdón porque es una pregunta muy personal sobre un problema que tengo en este momento sobre un estudio sobre virus C. ¿usted cree que un individuo que no tiene a priori ninguna forma plausible de transmisión, no es drogadicto, no es promiscuo... toda esta serie de factores que influye, en un periodo que tenía las transaminasas negativas, en un periodo de 4 meses hace unas transaminsasas elevadas, 300, 400 etc, con su virus C, con su carga vírica, etc, eso podría relacionarse con una coronariografía?. Muchas gracias.

# Prof. Casado de Frías

Yo quería agradecerle muy sinceramente al Prof. Ladero su presentación porque este es un tema que a mi me ha inquietado considerablemente como pediatra muchas veces, y es que la hepatitis C no es frecuente en los niños desde luego, pero lo triste del caso es que cuando tenemos una hepatitis C no tenemos tratamiento, porque están utilizándose productos como los que nos ha señalado anteriormente, el interferón, etc., que en los adultos consiguen hasta un aclaramiento de hasta más del 42%, cifra que a él le parece insuficiente, a mi me parece estupenda, que consigan tales situaciones de curación de la hepatitis C. En el caso de infancia esta posibilidad prácticamente es inexistente, la toxicidad para los niños de cualquiera de esos productos es de tal categoría que la FDA por ejemplo en Estados Unidos no autoriza su utilización a niños menores de 3 años, pero es que a los mayores de 12 años, que es cuando dicen que quizás pueda empezarse a utilizar, pues únicamente en los casos, en los genotipos 2 ó 3, es cuando se aconseja su uso, los demás tampoco, entonces cuando uno diagnóstica una hepatitis C en un niño se pone en la situación de tener que esperar que se produzca un aclaramiento espontáneo de virus, que desaparezca la carga viral espontáneamente, lo que parece que sucede más frecuentemente que en el caso del adulto, pero en cualquier caso resulta un tanto

decepcionante decir «vamos a esperar» y no hacer nada, a ver si surge algún producto, alguno de estos, y yo le preguntaba a nuestro comunicante, le quería preguntar ¿existe alguna experiencia y utilidad en la infancia, o se ha hecho algún estudio respecto de la infancia, porque yo no los conozco, para el tratamiento de las hepatitis C con estas nuevas drogas, porque de las anteriores ya sabemos que prácticamente no se pueden utilizar su toxicidad es extrema, los casos de anemia intensa, de leucopenias, neutropenias, e incluso de cuadros de tipo respiratorio importantes, inducen a su supresión e incluso han decidido su prohibición en algunos casos donde se lleva tan buen control de productos como es en Estados Unidos, donde ya digo la FDA ha prohibido su utilización en los niños pequeños? Muchas gracias.

## Prof. García-Sancho

Yo en primer lugar quiero felicitar al Prof. Ladero porque me ha parecido muy interesante su exposición y muy completa abriendo la panorámica del tratamiento médico o conservador de la hepatitis. Entonces vo le quería preguntar ¿existen factores predictivos en estos momentos para poder seleccionar qué tipo de pacientes van a tener resultados con el tratamiento actual? por supuesto, va sé que están estudiando posibles mejoras en el tratamiento, por una parte. Y en segundo lugar, uno se queda un poco, no un poco un mucho. preocupado de la escasa respuesta en líneas generales a los tratamientos actuales, entonces le querría preguntar ¿de esos que no responden o de esos que no tienen una respuesta viral sostenida, en qué proporción serán el preámbulo de un cáncer hepático, de un hepatocarcinoma?, por una parte, y por otra, pienso si, al menos desde el punto de vista teórico, en estos pacientes que no responden y que no responderán porque en el mejor de los casos, la última diapositiva, llegaremos al 80% de buenos resultados, por decirlo de alguna manera ¿qué pacientes podrían seleccionarse para hacer transplante hepático, digamos a título profiláctico, sin que havan desarrollado el cáncer de hígado todavía, el hepatocarcinoma? Gracias.

# Prof. Sanz Esponera

Enhorabuena Prof. Ladero. Realmente trabajamos en el hospital, como ha dicho, todos los días y tenemos un intercambio de infor-

mación permanente. Yo quisiera hacerle algunas preguntas de todas formas porque creo que es importante el que puntualicemos algunos hechos, por ejemplo yo creo que es importante estudiar la carga viral, ¿en todos los enfermos tengan la edad que tengan, tengan la carga viral que tengan, tengan un genotipo distinto al tipo 1, subtipo 1, ustedes los tratan con el mismo tratamiento? Segundo, ¿Cuándo realmente Temin y Baltimore describieron en el siglo pasado la transcriptasa inversa, que es una forma de replicación de los virus ARN en la arterula, realmente hoy día yo estoy convencido que el tratamiento va a ir para conseguir ese 80% de curaciones hacia una utilización de técnicas moleculares como son la polimerasa o la proteasa que son los inhibidores de proteínas propias del virus, a parte de la vacuna, que estoy convencido que se acabará llegando a descubrir, vo creo que estos inhibidores de la proteasa y de las polimerasas, serán una parte pero no toda, entonces realmente quizá, lo que dicho antes, que actuando sobre los mecanismos que tienen las células para evitar la replicación del virus podía ser una solución a esta historia. Y va en tercer lugar, los patólogos seguimos con los grados de Nobel o de Sowell en cuanto a la significación que tiene la presencia de grados inflamatorios, de necrosis, etc., vo creo que estos grados todavía siguen siendo útiles y que realmente todavía debemos seguir utilizándolos en patología. Y va como última pregunta, es un poco lo que laten todos, es decir, estos enfermos, el 20% terminan teniendo una cirrosis y muchos un hepatocarcinoma, ¿realmente en estos enfermos se podría llegar a valorar cuáles estarían ya indicada la existencia de un transplante hepático o no?, muchas gracias.

# Prof. Serrano Ríos

Gracias, enhorabuena, yo conozco muy bien el trabajo del Prof. Ladero, hemos estado juntos muchos años en el Clínico y es un trabajo muy riguroso. Me ha llamado mucho la atención, las relaciones del virus con el tejido adiposo, en la obesidad hay que distinguir muy bien donde está la resistencia a la insulina, la resistencia a la insulina típicamente en la obesidad está en el hígado y mucho menos en el músculo, y esto tiene su importancia porque esa complicación nace de que en el hígado muy precozmente por el flujo precisamente de ácidos grasos no esterificados se produce desde la

esteatosis a toda la historia natural de la esteatopatitis no alcohólica hasta la propia célula, y en cambio en el músculo, no es que no tengan, pero la resistencia a la insulina es mucho menor, entonces me ha llamado la atención concretamente el que en los obesos, v esto es un hecho que vo conocía también, la resistencia al interferón es especialmente elevada y problemática, también lo es en otros tejidos endocrinos, por ejemplo el tiroides y se han asociado tiroiditis autoinmunes, entonces esto me hace pensar lo siguiente: vo creo que lo que sucede probablemente es que este virus como pasa con el VIH es un virus adipocitotrópico, es decir, que crea resistencia a la insulina, precisamente porque la diana de la resistencia a la insulina está en el adipocito y probablemente se explicaría el ciclo de aumento de ácidos grasos no esterificados que justifica a su vez el ser una diana terapéutica. Yo creo que esta consideración es importante, y en ese sentido sería interesante estudiar en los pacientes infectados con virus de hepatitis C, el estado de esteatosis previa que existe en el hígado en las primeras fases porque casi con toda seguridad eso va a determinar el grado de resistencia a la insulina, va que vo sospecharía, v hay ejemplos con otros virus, que este virus puede utilizar como una de las dianas preferentes, a parte del hepatocito, el tejido adiposo y vo buscaría precisamente en el tejido adiposo, la posibilidad de que esto sucede así y se creara ese círculo vicioso. ¿Eso tiene una repercusión? Creo que si, en cuanto a las dianas terapéuticas, a mi me parece que es muy inteligente el buscar, el frenar la lipólisis, porque la primera alteración es que la insulina no funciona frenando la lipólisis y en cambio no me extraña nada que la metformina no funcione, la metformina actúa más a nivel de la resistencia en el músculo que en el hígado y en todo caso es una situación muy compleja y lo mismo se podría decir de la pioglitazona, por desgracia hubiera habido una posibilidad y puede que esa renazca, con los antagonistas de los receptores BC1 del sistema endocannabinoide, en el cual el rimoraban que fue suprimido por sus reacciones psiquiatras adversas, una de las posibilidades es el tratamiento de la esteatosis hepática.

Y una nota final, me lo ha sugerido el que es el determinado cardo, tenga un principio que puede ser útil, en la resistencia a la insulina las mayores estrategias actuales se están desarrollando justamente en ver productos activos en frutas, frutas tropicales por ejemplo la fruta de la pasión, y hay estudios muy interesantes en modelos animales de obesidad con hígado graso en el cual lo que

se está utilizando son principios activos uno de ellos llamado vartina, y consiguen resultados espectaculares, en el sentido que limpian de grasa el hígado, lo cual quizá lo hace más vulnerable a la infección de virus o evita la acción del propio virus. Los demás, yo no esperaría absolutamente ninguna, en resumen yo buscaría si este virus es adipocitotropico y es más lesivo cuando ya hay grasa en el hígado que cuando no la hay, lo cual probablemente explicaría y ya llevaría a hacer otras estrategias. Gracias, enhorabuena.

### Prof. Rodríguez Rodríguez

Nos ha traído una magnífica exposición y sintética el Prof. Ladero. Nosotros vemos a bastantes pacientes que tienen una hipoestesia funcional distal de miembros inferiores porque les están tratando con quimioterapia y son enfermos con linfoma, con linfoma no Hopgkin y a la mayoría de ellos tampoco podemos sobrecargarles mucho con una actividad física porque presentan una insuficiencia hepática y normalmente es por una hepatitis C, y estamos acostumbrados a escuchar que hay una gran correlación entre hepatitis C y linfoma y además sabemos que estos pacientes mayores, porque duran bastante tiempo, tampoco son tributarios si tienen una insuficiencia hepática determinada de tener un trasplante hepático porque está contraindicado por su linfoma. Entonces la pregunta es muy sencilla, dada su gran experiencia ¿qué me puede decir hoy de la relación linfoma-hepatitis C? Muchas gracias y enhorabuena.

#### PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias a los dos conferenciantes en el día de hoy. El Prof. Rubia, como siempre, nos trae temas en los que resulta a veces difícil de extraer algunas conclusiones para aquellos que no vivimos ni el mundo de la fisiología neurobiológica ni tampoco el mundo de la filosofía y del pensamiento como lo vive él. En cualquier caso yo creo que hay una serie de aspectos que siempre que él habla nos despierta un gran interés. Hace unas cuantas semanas que estaba hablando de la conciencia, yo recordaba haciendo algún parangón con Röntgen, cuando Röntgen vio por primera vez su mano y dijo aquella exclamación «he visto la muerte», que también

en sus estudios neurobiológicos y en su pensamiento neurofisiológico, él también de alguna forma ve la conciencia aunque nosotros no la veamos, y la sitúa a nivel muy biológico y muy neurobiológico.

Nos ha hablado de la importancia en ello del sistema límbico v del sistema cortical y del mundo de las emociones. Esa importante relación entre ambas estructuras tiene una enorme significación para explicar muchas de las cosas que él nos ha plateado. Sin duda, respetando, como no podía ser de otra manera el sistema cortical, ha dejado claro el importante papel que juega el sistema límbico matizando matiza nuestras emociones, y permitiéndonos de alguna forma en el si o en el no, o creer simplemente en el si o en el no, desde la incultura, desde la falta de personalidad o un seguidismo verdaderamente absurdo en cualquiera de los pensamientos ideológicos al que él ha hecho referencia. En cualquier caso, y al margen de nuestra capacidad para analizar y discutir cuanto él ha dicho, se ha tratado de una conferencia muy brillante que a uno le gustaría entender con mayor profundidad. Seguramente muchos de los presentes estamos convencidos que en un futuro desde el punto de vista neurofisiológico se podrán aportar todavía más conocimientos v explicar muchos de nuestro comportamientos.

En relación con el Prof. Ladero, quiero en primer lugar felicitarle porque hoy es su primera exposición como Académico Correspondiente en esta Real Academia, y por lo tanto le damos la bienvenida a esta Real Academia, a la vez que le deseamos todos los Académicos muchos años para que puedas compartirlo con nosotros, para que puedas exponer todas tus reflexiones, así como también todos tus estudios y que de alguna forma puedas ser feliz en esta Casa.

Al Prof. Ladero lo conocemos desde hace muchísimos años, trabaja en nuestro Servicio, es la persona que lleva la hepatología trabajando que además en una consulta específica de hepatitis virales. Por ello la experiencia que tenemos en el Servicio y que él ha expuesto, que no solamente abarca a los quinientos y pico casos tratados que ha comentado, sino a otros muchos casos que no han sido tratados. El problema de la hepatitis C es un problema de salud pública muy importante. Aunque no ha hecho referencia, creo que tiene interés hacer una pequeña reflexión en como ha cambiado la respuesta virológica sostenida en estos últimos diez, quince años. Hemos pasado de respuestas de un 18, un 20, un 22% a estar ahora en un 40% y algunos grupos un poquito más. Es decir que nos estamos moviendo casi en el doble de los que nos movíamos hace

diez, doce años, si bien es verdad también que han cambiado los tratamientos. Inicialmente eran realizados tan solo con un interferón en varias dosis semanales con efectos secundarios significativos, posteriormente con la forma pegilada se cambiaron las dosis, y luego apareció la ribavirina. Es decir hemos tenido una ayuda muy importante en cuanto los recursos terapéuticos para poder mejorar la respuesta viral sostenida en estos grupos de pacientes, pero además también como él ha hecho referencia nos traerá a la Academia la experiencia del Servicio que dirigimos en cuanto al hepatoma del cual tenemos una gran experiencia de pacientes con hepatitis C y hepatoma.

El Prof. Ladero, ha hablado de una serie de factores predictivos que nos hacen no solamente predecir cual va a ser la respuesta al tratamiento, sino incluso también lo que puede pasar con el sujeto y si va a desarrollar o no va a desarrollar un tumor hepático. Yo en cualquier caso creo que la propia conferencia del Prof. Ladero habla por si sola de la gran experiencia que tenemos en esa Unidad, de la gran experiencia que tiene esa Consulta. Yo sin más, Prof. Ladero, felicitarle y además animarle a que siga asistiendo como lo viene haciendo a nuestras Sesiones, que se incorpore plenamente, y que como le decía al principio, bienvenido y que seas muy feliz en el seno de esta Academia. Se levanta la Sesión.

## XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 11 DE MAYO DE 2010

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

## PET-TAC EN LAS PLATAFORMAS TRANSLACIONALES ONCOLÓGICAS PET-CT IN THE ONCOLOGICAL TRANSLATIONAL

PLATFORMS

Por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado

Académico de Número

## EQUIPOS MULTIMODALIDAD: UNA NUEVA VISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN MULTIMODALITY EQUIPMENT. A NEW VISION IN IMAGING DIAGNOSIS

Por el Ilmo. Sr. D. Luis Lapeña Gutiérrez

Académico Correspondiente

## PET-TAC EN LAS PLATAFORMAS TRANSLACIONALES ONCOLÓGICAS

# PET-CT IN THE ONCOLOGICAL TRANSLATIONAL PLATFORMS

Por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado

Académico de Número

#### Resumen

La Imagen Molecular está revolucionando el diseño de nuevos fármacos. Los sistemas basados en la reducción del tamaño tumoral (TAC) tardan meses en confirmar la eficacia de la terapia antineoplásica. Sistemas basados en biomarcadores o radiotrazadores de imagen, como la PET y PET-TAC, pueden detectar la respuesta en días. Se han descrito numerosos radiotrazadores de imagen PET que suministran diferente información: metabolismo, proliferación celular, replicación del ADN, síntesis proteica o de fosfolípidos de membrana, transporte de aminoácidos, angiogénesis, hipoxia, apoptosis, expresión de receptores, etc.

#### Abstract

Molecular Imaging is changing the development of new therapies. Conventional imaging methods evaluate response based in the reduction of tumour size, which often is a late effect and, therefore, it can take months to confirm the efficacy of an antitumoral therapy. Systems based in imaging biomarkers or radiotracers, as PET and PET-CT can detect the response as soon as a few days after initiation of therapy. A large number of imaging radiotracers has been proposed. They are capable of supplying a varied information: metabolism, cellular proliferation, DNA replication, protein or membrane lipids synthesis, amino acid transport, angiogenesis, hypoxia, apoptosis, etc.

La Medicina Molecular es un concepto que va ganando terreno pues es la clave para conseguir una atención sanitaria más elegante, personalizada y coste-efectiva. Genética, Farmacología e Imagen Molecular son los tres pilares en los que se basa este planteamiento. La Imagen Molecular está revolucionando el desarrollo de nuevos fármacos, entre ellos los de aplicación en Oncología.

Todas las técnicas de imagen de la Medicina Nuclear son Imagen Molecular y por tanto Medicina Molecular. Hace casi 20 años. Henry N. Wagner Jr, afirmaba en el 38th Annual Meeting SNM (Cincinnati 1991): «Mas que cualquier otra especialidad la medicina nuclear traslada los avances de la biología molecular y la bioquímica por los caminos que se dirigen hacia el cuidado de la enfermedad en los seres humanos». Años más tarde decía en el 55th Annual Meeting SNM Highlights Lecture (New Orleáns 2008), «Desde la base del conocimiento de la existencia de millones de moléculas en el organismo, la Imagen Molecular es capaz de ofrecer la infraestructura necesaria para lograr avances científicos revolucionarios en la Medicina». Un típico ejemplo al que estamos asistiendo es el cambio paradigmático en la medida de la eficacia de la terapia antineoplásica desde un sistema basado en la reducción del tamaño tumoral, que a veces tarda meses en manifestarse en un TAC, a otro sistema basado en biomarcadores que puede detectar la respuesta en días.

La PET y la PET-TAC son técnicas de imagen molecular que permiten estudiar in vivo diversos aspectos de la biología tumoral y pueden ayudar a establecer pautas terapéuticas individualizadas y más ajustadas a la respuesta. El número de biomarcadores (trazadores o sondas de imagen) radiomarcados usados en PET y PET-TAC es ilimitado. Pero se requiere una mayor estandarización entre las plataformas y las unidades de imagen molecular para obtener el máximo rendimiento.

Desde que en 1998 fuera realizada la primera exploración PET-TAC por Townsend y en marzo de 2001 comenzaran a comercializarse las primeras cámaras, esta técnica combinada se ha extendido rápidamente (1), debiéndose su éxito fundamentalmente a que la integración de estas dos modalidades aporta información de índole funcional, metabólica o bioquímica gracias a la PET, y una mayor precisión en la localización de las lesiones por la asociación de la TAC, cuya aportación es de carácter morfológico, estructural o anatómico (2), lo que ha permitido una reducción significativa de los hallazgos dudosos o indeterminados de la PET y de la TAC (3). Además,

el uso de la TAC para la corrección de atenuación de las imágenes PET, ha supuesto un acortamiento considerable en el tiempo de exploración, ha mejorado la calidad de la imagen y ha ampliado sus indicaciones (4).

La PET se basa en la utilización de radiofármacos marcados con isótopos emisores de positrones, que permiten la visualización in vivo de diversos procesos fisiológicos o fisiopatológicos (5). Los tomógrafos PET registran la radiación electromagnética que procede de la aniquilación de los positrones con los electrones de la materia, que tiene lugar en el interior del paciente. Los fotones de aniquilación se dirigirán en la misma dirección pero con sentido opuesto con una energía de 511 KeV (6). Los isótopos emisores de positrones son básicamente cuatro: <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>11</sup>C y <sup>18</sup>F, pero el corto periodo de semidesintegración de los tres primeros, de 2, 10 y 20 minutos respectivamente, hace que el más empleado sea el <sup>18</sup>F, cuyo periodo de semidesintegración de 110 minutos permite que sea transportado a instalaciones lejanas al ciclotrón, que es el lugar donde se produce.

El radiotrazador más utilizado en PET y el único autorizado para uso clínico es la llamada 2-(18F) fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) marcada con <sup>18</sup>F, que remeda el comportamiento de la glucosa natural. En él se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de <sup>18</sup>F (<sup>18</sup>F-FDG). Traduce en imágenes la actividad metabólica tumoral, que suele estar aumentada. Tras su administración intravenosa, este radiofármaco se distribuye por el sistema circulatorio y se incorpora a las células tumorales a través de los mecanismos de transporte de la glucosa: los transportadores sodio-glucosa por gradiente de concentración y los transportadores específicos de membrana (GLUT). En el interior de la célula, la <sup>18</sup>F-FDG se fosforila a <sup>18</sup>F-FDG-6-fosfato por la acción de la hexoquinasa. La enzima glucosa-6-fosfatasa, que cataliza el paso inverso a la hexoquinasa tiene una baja concentración en la mayor parte de los tejidos, especialmente en los neoplásicos, por lo que este radiofármaco es atrapado en la célula, lo que permite su detección (7).

Las causas de este incremento de captación de FDG en los tejidos neoplásicos están relacionadas con los elevados índices de proliferación celular de los tumores, la sobreexpresión de transportadores de membrana para la glucosa en la membrana de las células tumorales, o a la desviación en dichas células del metabolismo glucídico hacia la vía anaeróbica, debido a la hipoxia, siendo esta vía mucho más consumidora de glucosa que la vía aeróbica para la pro-

ducción de la misma cantidad de energía. Son innumerables las evidencias de la utilidad de la FDG en el diagnóstico, pronóstico, estadificación, reestadificación y detección de recurrencia en la mayoría de los tumores. Existe un creciente interés en estudiar su utilidad en la valoración precoz de la respuesta a la terapia, debido a que la respuesta metabólica tumoral es mucho más precoz y fidedigna que la variación del tamaño tumoral, por lo que se está introduciendo en numerosos ensayos clínicos de nuevas drogas y terapias antineoplásicas.

Sin embargo, la <sup>18</sup>F-FDG no es una molécula cáncer-específica y se han descrito resultados falsos positivos en enfermedades benignas por acúmulo de la misma en los macrófagos y en el tejido de granulación. Enfermedades infecciosas producidas por micobacterias, hongos o bacterias, sarcoidosis, abscesos, hematomas intracerebrales, neumonitis post-radiación y cambios post-quirúrgicos, entre otras, pueden mostrar elevado grado de captación (8). Es necesario conocer las posibles causas de error (9) y las variantes normales (10).

En el ámbito experimental se han descrito numerosos trazadores de imagen PET que proporcionan información diferente a la metabólica (11, 12). Esta información puede versar sobre: proliferación celular, replicación del ADN, síntesis proteica, síntesis de fosfolípidos de membrana, transporte de aminoácidos, genes reportadores, angiogénesis, hipoxia tumoral, apoptosis, expresión de receptores de factores de crecimiento, somatostatina o estrógenos y otros muchos aspectos de la biología tumoral (ver Tabla 1). Es por tanto muy amplio el abanico de oportunidades para la PET-TAC en las plataformas translacionales oncológicas.

TABLA 1
(tomada de Papathanassiou D et al.) (13)
Alteraciones metabólicas y funcionales en cáncer y radiofármacos usados en su estudio

Función/Metabolismo	Radiofármaco
Metabolismo de glucosa	<sup>18</sup> F-fluoro-deoxy-glucosa(FDG)
Replicación ADN/prolifer. celular	<sup>11</sup> C-timidina
	<sup>18</sup> F-fluoro-timidina (FLT)
Síntesis proteica/tr. aminoácidos	<sup>11</sup> C-metionina (MET)
	<sup>18</sup> F-etil-tirosina (FET)
	<sup>18</sup> F-metil-tirosina (FMT)
	<sup>18</sup> F-DOPA
Síntesis de lípidos de membrana	<sup>18</sup> F-acetato
	<sup>11</sup> C-colina
	<sup>18</sup> F-colina
Hipoxia	<sup>18</sup> F-misonidazol
	<sup>64</sup> Cu-ATSM
Apoptosis	<sup>18</sup> F-anexina V
Angiogénesis	<sup>18</sup> F-galacto-RDG
Genes reportadores	<sup>18</sup> F-desoxyarabinofuranosilnucl
	(FEAU, FIAU, FMAU)
Control de terapia	<sup>18</sup> F-uracilo
Unión a receptores de estrógenos	<sup>18</sup> F-estradiol
Unión a rec. de somatostatina	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC
	<sup>68</sup> Ga-DOTANOC

De Geus-Oei et al. (14) tras realizar una revisión sistemática de la literatura sobre el valor de la PET para monitorizar y predecir la respuesta a la terapia en cáncer colorrectal, concluyen recomendando su inclusión en la práctica clínica y en ensayos clínicos.

Las nuevas terapias actuando sobre blancos y vías moleculares, como los dirigidos contra factores de crecimiento o sus receptores, no son citolíticas sino citostáticas por lo que los criterios tradicionales de respuesta basados en técnicas de imagen morfológica (TAC, Resonancia Magnética) no sirven para su control (15). Son preferibles biomarcadores específicos de imagen que detecten la actividad antitumoral de cada agente. Entre ellos la PET o la Resonancia Magnética con aumento de contraste dinámico. Hasta la fecha no han sido valorados en ensayos clínicos. La PET y PET-TAC con los trazadores adecuados es capaz de:

- Monitorizar in vivo la unión al receptor
- Monitorizar in vivo su ocupación
- Determinar in vivo la duración de la inhibición
- Monitorizar *in vivo* las fluctuaciones del blanco durante la terapia
- Identificar mutación primaria o secundaria del EGFR que lleven a pérdida del reconocimiento del EGFR por la droga
- Predecir y monitorizar la respuesta y seleccionar respondedores

Los blancos contra los que han de ir dirigidos estos trazadores han de ser bien conocidos, altamente expresados por los tejidos tumorales en relación a los tejidos normales (16, 17). El trazador ha de tener una gran afinidad y selectividad por el blanco, estabilidad, lento aclaramiento, adecuadas propiedades químicas (lipofilicidad, solubilidad) y escasa excrección hepática. Debe de poder marcarse con radionucléidos con un periodo de semidesintegración adecuado para estudios en humanos.

A modo de ejemplo podemos ver en la Tabla 2 algunos trazadores dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

TABLA 2

Trazadores dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico

Dominio externo (AcMo ó Affibodies)

- Cetuximab-DTPA-(64Cu,88Y,111In,125I)
- Affibodies-125I

Dominio interno (pequeños inhibidores orgánicos)\*\*

- PD 153035\*
- Gefitinib
- Erlotinib marcados con: 11C, 123I, 124I, 125I, 18F, 99mTc
- ZD 6474
- ML 01-04
- 124I-morfolino-IPQA
- \* Único probado en voluntarios sanos
- \*\* Alta captación no específica

También es posible con sondas radiactivas comprobar la eficacia de la terapia génica (18).

En cualquier caso, los clásicos criterios RECIST (19), introducidos el año 2000 y basados en cambios radiológicos del tamaño del

tumor, son de escaso valor en la evaluación de la respuesta a nuevas terapias. La nueva versión de estos criterios (20), introducida en 2009, ya apunta que el PET-TAC puede ser usado para las medidas RECIST. Recientemente se han propuesto para valorar estas nuevas terapias los nuevos criterios PERCIST (21), basados fundamentalmente en los cambios metabólicos del tumor medidos mediante PET con FDG.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1. TOWNSEND, D. W. «Dual-modality imaging: combining anatomy and function». J. Nucl. Med., 2008; 49:938-55.
- 2. Von Schulthess, G. K.; Hany, T. F. «Imaging and PET-PET/CT imaging». J. Radiol., 2008; 89:438-48.
- 3. CARRERAS, J. L. «Introducción». En: Carreras, J. L., Lapeña L., Asensio, C. (eds.). «PET en oncología». *Nova Sidonia Oncología-Hematología*, 2002; p. 3-5.
- 4. CARRERAS, J. L. «CT-PET: a new Light in the diagnostic tunnel». An. R. Acad. Nac. Med. (Madr). 2006; 123:654-7.
- PEÑUELAS SÁNCHEZ, I. «Radiofármacos PET». Rev. Esp. Med. Nucl., 2001; 20:477-98.
- Ruiz, J. A.; Carreras, J. L. «Bases de la tomografía por emisión de positrones». En: Carreras, J. L.; Lapeña, L.: Asensio, C. (eds). «PET en oncología». Nova Sidonia Oncología-Hematología, 2002; p. 9-31.
- GÁMEZ, C.; CABRERA, A.; SOPENA R.; GARCÍA, M. J. «La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (parte I)». Rev. Esp. Med. Nucl., 2002; 21:41-60.
- 8. Chang, J. M.; Lee, H. J.; Goo, JM.; Lee, H. Y.; Lee, J. J.; Chung, J. K. «False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases». *Korean J. Radiol.*, 2006; 7:59-67.
- 9. NAKAI, T.; OKUYAMA, C.; KUBOTA, T.; YAMADA, K.; HUSHIJIMA, Y.; TANIIKE, K., et al. "Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer". Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging., 2005; 32:1253-8.
- Montz, R.; Rodríguez, E.; Domper, M. «PET-FDG normal y variantes».
   En: Carreras, J. L.; Lapeña, L.; Asensio, C. (eds.). «PET en oncología».
   Nova Sidonia Oncología-Hematología, 2002; p. 35-51.
- 11. Vesselle, H.; Grierson, J.; Muzi, M. et al. «In vivo validation of 3'deoxy-3'-(18F)fluorotimidine (18F) (FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of (18F) FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow citometry in human lung tumors». *Clin. Cancer Res.*, 2002; 8:3315-23.
- 12. LARSON, S. M.; MORRIS, M.; GUNTHER, I. et al. «Tumor localization of <sup>16</sup>beta-<sup>18</sup>F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus <sup>18</sup>F-FDG in patients with progressive metastatic prostate cancer». *J. Nucl. Med.*, 2004; 45:366-73.

13. Papathanassiou, D.; Bruna-Muraille, C.; Liehn, J. C.; Nguyen, T. D.; Curé, H. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2008), doi:10.1016/j.critrevonc.2008. 10.006.

- 14. DE GEUS-OEI, L. F.; VRIENS, D.; VAN LAARHOVEN, H. W. M.; VAN DER GRAAF, W. T. A.; OYEN, W. J. G. «Monitoring and Predicting Response to Theraphy with 18F-FDG PET in Colorrectal Cancer: A Systematic». *Review J. Nucl. Med.*, 2009; 50 No. Suppl 1: 43S-54S.
- 15. O'CONNOR, J. P. B.; JACKSON, A.; ASSELIN, M. C.; BUCKLEY, D. I.; PARKER, G. J. M.; JAYSON, G. C. «Quantitative imaging biomarkers in the clinical development of targeted therapeutics: current and future perspectives». *Lancet Oncol.*, 2008; 9:766-76.
- PANTALEO, M. A.; NANNINI, M.; MALEDDU, A.; FANTI, S.; NANNI, C.; BOSCHI, S. et al. «Experimental results and related clinical implications of PET detection of epidermal growth factor receptor (EGFr) in cancer». Ann. Oncol., 2009; 20:213-226.
- 17. ORLOVA, A.; WALLBERG, H.; STONE-ELLANDER, S.; TOLMACHEV, V. «On the Selection of a Tracer for PET Imaging of HER2-Expressing Tumors: Direct Comparison of a 124I-Labeled Affibody Molecule and Trastuzumab in a Murine Xenograft Model». *J. Nucl. Med.*, 2009; 50:417-425.
- NAJJAR, A. M.; NISHII, R.; MAXWELL, D. S.; VOLGIN, A.; MUKHOPADHYAY, U.; BORNMANN, W. G., et al. «Molecular-Genetic PET Imaging Using an HSV1-tk Mutant Reporter Gene with Enhanced Specificity to Acycloguanosine Nucleoside Analogs». J. Nucl. Med., 2009; 50:409-16.
- 19. THERASE, P.; ARBUCK, S. G.; EISENHAUER, E. A.; WANDERS, J.; KAPLAN, R. S.; RUBINSTEIN, L., et al. «New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors». *J. Natl. Cancer Institute*, 2000; 92:205-210.
- EISENHAUER, E. A.; THERASE, P.; BOGAERTS, J.; SCHWARTZ, L. H.; SARGENT, D.; FORD, R., et al. «New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)». Eur. J. Cancer, 2009; 45:228-247
- 21. Wahl, R. L.; Jacene, H.; Kasamon, Y.; Lodge, M. A. «From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors». *J. Nucl. Med.*, 2009; 50 No. Suppl 1: 122S-150S.

#### **INTERVENCIONES**

### **Prof. Seoane Prado**

En esta tan clara, sistemática e innovadora charla como siempre nos tiene acostumbrados el Prof. Carreras, magnífica como es habitual en él, se me sugiere una pregunta de lego y es la siguiente: una de las terapias anticancerosas exitosas parecen ser los antiangiogénicos, sin embargo en la información que nos ha dado se demuestra que la anoxia o incluso hipoxia, las partes centrales del tumor al menos, lo hacen resistente tanto a tratamientos quimio como ra-

dioterápicos, ¿significa esto que se está encontrando un cierto antagonismo o datos en contra del uso de la antiangiogénesis en los tratamientos anticancerosos? Muchas gracias.

### Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Yo en primer lugar me levanto para felicitar al Prof. Carreras por esta magnífica charla y en un campo además en el que indudablemente estov especialmente interesado porque en oncología realmente es una necesidad, yo creo que en el campo del diagnóstico la necesitamos, la necesitamos porque estamos comprobando que tenemos muchos pacientes a los que mandamos a lo mejor a la cirugía y realmente luego se descubre que tienen un tumor benigno o al contrario, y además no se planifican adecuadamente los tratamientos porque no se sabe lo que se va a encontrar, así que el próximo futuro vo creo que a través de la medicina nuclear y fundamentalmente la PET-TAC basada en estos marcadores moleculares me parece que va a ser absolutamente crítico porque todavía con la fluorodeoxiglucosa nos encontramos con algunas limitaciones. En segundo lugar porque como ha dicho él, lo necesitamos también como factor predictivo, esto es absolutamente necesario porque la medicina actual es muy cara, los fármacos que utilizamos en oncología basados en la nuevas dianas moleculares, son extraordinariamente desde luego carísimos y son eficientes nada más que en un porcentaje pequeño de pacientes, necesitamos saber en qué pacientes se va a producir una respuesta y cuándo se produce la respuesta, es decir predictivo y además también para evaluar la respuesta, esto pues hemos tenido en la última parte de su charla sobre los criterios RECIST de cómo valoramos los oncólogos clínicos la respuesta en oncología pues recuerdo haberlo comentado con él en un simposium que organizó sobre la PET que tuvo la amabilidad de invitarme. Yo creo que indudablemente necesitamos este progreso, la cuestión y es mi pregunta, es: ¿para cuándo?, es decir realmente ¿cuál sería de todas las posibilidades que ha expuesto de los distintos marcadores de la utilización de anticuerpos monoclonales, que esto sería absolutamente esencial, cuál sería el primero que podríamos ver?

Y la segunda pregunta es ¿cómo realmente puede producirse esa colaboración? En el campo de la oncología clínica estamos realizando en el día a día muchos ensayos clínicos, en la mayoría de ellos

falta la utilización de marcadores de este tipo y digamos que con los grupos cooperativos que tenemos desarrollados en España ¿cómo podríamos aproximarnos para hacer estudios que fueran conjuntos en la que pudiéramos hacer esta valoración?. Desde luego enhorabuena.

#### Prof. Galindo Tixaire

Yo también quiero dar la enhorabuena al Prof. Carreras por esta charla tan magnífica que hasta yo he entendido y quería preguntar-le, creo que es la tecnología PET que es un ejemplo claro de la importancia de la física y de la medicina, es además de libro porque combina la antimateria, la aniquilación, conservación de energía y momento para su análisis, etc, es decir es una de las técnicas que más me ha gustado siempre. Sé que hubo algunos avances hace dos ó tres años relativos a la resolución en tiempos de la tomogra-fía PET en el sentido de que se ha bajado desde los diez nanosegundos aproximadamente en resolución temporal del estudio de la diferencia de tiempos en recepción de los dos fotones salientes hasta unos 500 picosegundos, eso quiere decir que también la resolución espacial ha ganado mucho, ahora el voxel está en los 7 ú 8 centímetros, y me pregunto ¿cual sería el límite ideal con el que la medicina se satisfaría para su importante misión? Gracias.

## EQUIPOS MULTIMODALIDAD: UNA NUEVA VISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

## MULTIMODALITY EQUIPMENT. A NEW VISION IN IMAGING DIAGNOSIS

Por el Ilmo. Sr. D. Luis Lapeña Gutiérrez

Académico Correspondiente

#### Resumen

Se puede definir la multimodalidad como una técnica que aglutina la información obtenida simultáneamente de diferentes técnicas de imagen en una sola exploración y a una misma persona. Engloba la asistencia, docencia e investigación conjunta del Radiodiagnóstico y la Medicina Nuclear en alguna de sus técnicas. Surge a comienzos de nuestro siglo XXI con el desarrollo de equipos SPECT-TAC, PET-TAC y PET-RM. La razón de ser de los mismos se basa en poder realizar una mejor corrección de atenuación, y en la fusión de imágenes en lo que se denomina «imagen corregistrada». La aparición de estos equipos hace que haya que plantearse nuevas formas de gestión de las unidades de Radiodiagnóstico y Medicina Nuclear creándose unidades de diagnóstico por imagen donde se encuentren encuadradas ambas especialidades. Lo mismo ocurre en cuanto a la formación de los futuros especíalistas en estas materias, debiendo tener un programa de formación específica en estas nuevas tecnologías de la salud.

#### **Abstract**

Multimodality can be defined as a technique that brings together information obtained simultaneously from different imaging techniques in a single exploration to one patient. It encompasses joint assistance, teaching and investigation of Radiology and Nuclear Medicine in some of its techniques. It arose at the beginning of the XXI century with the development of equipment such as SPECT-CT, PET-CT and PET-MRI, able to achieve a better attenuation correction and to obtain fused images known as «corregistrated

images». With the emergence of this equipment the need arises to consider new ways for the management of Radiology and Nuclear Medicine Departments, establishing diagnostic imaging Units combining both specialties. Similarly, the training of future specialists in these fields needs a specific training program in these new health technologies.

Hasta el año 1984, las especialidades que tenían relación con las «radiaciones ionizantes» se englobaban bajo el título de Especialista en Electrorradiología. Fue a partir de ese año y debido a diferentes motivos (funcionales, políticos y de oportunidad) cuando se disgregó esta Especialidad y aparecieron por separado las especialidades de Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear y Oncología Radioterápica. Las dos primeras constituyen lo que hoy día se denominan especialidades de Diagnóstico por Imagen y es en ese marco donde tenemos que hablar de la «multimodalidad».

Podríamos definir la multimodalidad como una técnica que aglutina la información obtenida simultáneamente de diferentes técnicas de imagen en una sola exploración, a una misma persona. Así, se engloba la asistencia, docencia e investigación conjunta del Radiodiagnóstico y la Medicina Nuclear en alguna de sus técnicas.

#### 1. HISTORIA

Para hablar de multimodalidad hay que partir del año 1895 en que Wihelm Conrad Röntgen descubre los Rayos X y del año 1934 en que Irene Joliet-Curie descubrió la radiactividad artificial. Otros descubrimientos posteriores como la Tomografía Computarizada (Hounsfield, 1973), los sitemas tomográficos para Medicina Nuclear (Kuhl, 1963), la Resonancia Magnética y la Tomografía por Emisión de Positrones (Phelps, 1980) (1), fueron los antecedentes para la aparición a comienzos del siglo xxI de los equipos híbridos, multimodales, que englobaban técnicas de exploración provenientes del Radiodiagnóstico y de la Medicina Nuclear.

El Diagnóstico por imagen es un proceso de acelerada innovación que partiendo de los hitos fundamentales reseñados, ha seguido desarrollando nuevas tecnologías partiendo de los equipos básicos, hasta llegar a lo que hoy se denomina «Imagen Molecular» que representa una revolución en el mundo de la imagen médica.

Esta nueva revolución ha hecho que si en los años 90 el periodo de desarrollo de una tecnología de imagen duraba unos 4 años y la vida del producto unos 10 años, en la actualidad el periodo de desarrollo es de unos 2 años y el periodo de vida del producto de 2 a 5 años. Ello hace que las empresas dedicadas a la tecnología en salud estén en continua alerta de la demanda de mejores soluciones dentro de una carrera competitiva que va a determinar su posición en este mercado.

Junto al desarrollo de los equipos, el volumen de datos que se genera en estas exploraciones también ha crecido rápidamente y hemos pasado de la visualización en dos dimensiones a la visualización tridimensional, a la visualización tridimensional en tiempo real y a lo que se denomina actualmente como visualización en 4D, considerando esta cuarta dimensión como el movimiento, fundamental en aplicaciones cardiológicas o de imagen vascular (2,3).

Las diferentes resoluciones de la imagen pueden representarse en un triángulo. En los ángulos colocamos 1. Resolución de Contraste (entendiendo como tal la capacidad de valorar diferencias entre detalles), 2. Resolución Espacial (capacidad de ver pequeños detalles), 3. Resolución Temporal (capacidad de ver rápidas variaciones en el tiempo). En general, las pruebas de Radiodiagnóstico tienen mejor resolución temporal y espacial mientras que las pruebas de medicina nuclear tienen mejor resolución de contraste (4). Parece lógico pensar que la combinación de técnicas de ambas especialidades, podría dar lugar a equipos con mejores prestaciones en las tres resoluciones. Esta es una de las razones de ser fundamentales de los equipos multimodalidad (5).

El tema de la fusión de imágenes ya es antiguo. En los años 70 se hacía lo que se podría denominar como superposición de imágenes, que consistía simplemente en colocar una sobre otra dos exploraciones de diferentes tecnologías de forma manual, en la que una de ellas necesariamente tenía que ser transparente. Valga como ejemplo la superposición de una gammagrafía hepática con una radiografía simple de abdomen, para obtener una mejor localización anatómica. En la década de los 90 pasamos a la fusión propiamente dicha en que a partir de imágenes escaneadas de un TAC e imágenes escaneadas de un PET, se seleccionaba el mismo corte aproximado en ambas y con diferentes programas informáticos, realizar la fusión. Así, hemos pasados a la situación actual de combinación de imágenes simultanea en lo que se llama imagen corrregistrada donde un

mismo equipo al mismo tiempo y en la misma exploración nos va relacionar exactamente el mismo corte de la prueba de Medicina Nuclear y de la prueba radiológica.

El campo de aplicación de estos equipos de multimodal abarca prácticamente a todas las especialidades médicas, aunque quizás con un mayor interés en Cardiología, Neuropsiquiatría y sobre todo en la Oncología.

#### 2. EQUIPOS MULTIMODALIDAD

Vamos a describir cuáles son los aparatos multimodalidad de los que se dispone en este momento, alguno de ellos de muy reciente aparición. Disponemos de los equipos SPECT-TAC (Tomógrafía por Emisión de Fotón Único con Tomografía Computarizada), los equipos PET-TAC (Tomógrafía por Emisión de Positrones con Tomografía Computarizada) y por último y de muy reciente aparición los equipos PET-RM (Tomógrafía por Emisión de Positrones con Resonancia Magnética) (6).

#### 2.1. SPECT-TAC

La razón de ser de este equipo multimodalidad se basa en dos características del mismo, realizar una mejor corrección de atenuación y hacer fusión de imágenes en tiempo real (7). La corrección de atenuación se realiza para compensar la atenuación de los tejidos interpuestos entre la distribución del radiofármaco y el detector. Sin la corrección de atenuación puede ocurrir que una misma actividad en tejido superficial y profundo aparezca de distinta magnitud o bien que diferente actividad en tejido superficial y profundo aparezca de la misma magnitud (8). Así, el pulmón atenúa menos que el miocardio y este a su vez menos que las costillas y la columna vertebral. Se puede realizar la corrección con fuentes radiactivas (151Gd, 133Ba, 241Am) o con Rayos X siendo esta última mucho mejor ya que el número de fotones implicado es de varias órdenes de magnitud superior a la corrección con fuentes radiactivas. Finalmente se obtiene un mapa de atenuación que se aplica a la imagen no corregida del SPECT. En cuanto a la fusión de imagen, se puede definir como el proceso necesario para superponer distintas imágenes de un mismo paciente y órgano, obtenidas en una única exploración, con un SPECT-TAC en este caso (9). Consta de dos etapas: en primer lugar la adquisición como tal obteniendo las imágenes en SPECT y TAC de la misma zona del cuerpo y en segundo lugar la fusión propiamente dicha (10).

#### 2.2. PET-TAC

Su razón de ser se basa en la corrección de atenuación, la fusión de imágenes de ambas modalidades y la precisión en la localización diagnóstica (11). Al igual que en SPECT-TAC, la corrección de atenuación puede realizarse con fuentes radiactivas (en este caso <sup>68</sup>Ge y <sup>137</sup>Cs) o con Rayos X siendo mejor esta última como se explicó en el párrafo anterior. Una imagen no corregida presentará en PET una pérdida considerable de captación de sus estructuras más mediales frente a un realzamiento de las más periféricas (12). Ello además, no permite realizar ningún tipo de cuantificación de las lesiones encontradas. Las últimas generaciones de equipos PET-TAC incorporan la técnica 4D que permite definir el volumen diana de la lesión personalizado al movimiento respiratorio del paciente.

#### 2.3. PET-TAC-SPECT

Se han diseñado equipos que aúnan el PET, TAC y SPECT aunque únicamente para experimentación animal (13). La experiencia y resultados que se obtengan marcarán si su diseño se extenderá al uso en humanos.

#### 2.4. **PET-RM**

De muy reciente aparición son los equipos que combinan PET con RM (14). En cuanto a su razón de ser es similar al de los anteriores equipos descritos: fusión de imágenes, la precisión en la localización diagnóstica y la necesidad de combinar mejor la morfología y la función en exploraciones de cerebro (15). Sin embargo, la corrección de atenuación no puede realizarse con Rayos X y necesariamente debe hacerse con fuentes radiactivas. Por tanto no sería

tan buena como en los equipos anteriores (16). El primero de estos equipos de PET-RM se instaló en el año 2007 en el Massachusetts General Hospital (Boston). Las primeras imágenes corregistradas se publicaron durante el 2008 y es a lo largo del 2010 cuando se espera alcanzar el pleno desarrollo de estos nuevos equipos multimodalidad (17). Existen varias empresas de tecnología sanitaria trabajando en ello. Aunque las indicaciones van dirigidas casi excusivamente a cerebro (18), también se están desarrollando equipos para exploración de cuerpo completo. En cuanto a su utilidad, existe ya una revisión sistemática de la literatura científica realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias realizada por la Junta de Andalucía, que analiza la PET-RM. En sus conclusiones, apunta que aunque no hay aún datos claros, se apunta que es de gran utilidad en el campo de los tumores del SNC, procesos degenerativos, epilepsia y estudio de demencias. No hay estudios de validez en «cuerpo completo» ni de costo-efectividad (19).

Ventajas Técnicas de los equipos multimodalidad:

Menor tiempo adquisición Menos artefactos de movimiento Una única sesión Mejor corrección de atenuación Mejor calidad de imagen Mejor localización lesiones

Ventajas clínicas de los equipos multimodalidad:

Estudio más corto
Suma de la información de ambas técnicas
Mejor localización lesiones
Reducción de falsos positivos
Reducción de falsos negativos
Reducción diagnósticos no concluyentes
Mas entendible por otros especialistas

## 3. LAS NUEVAS UNIDADES DE GESTIÓN DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

El diagnóstico por imagen se encuentra encuadrado en los grandes hospitales dentro de las unidades de gestión clínica de Radiodiagnóstico y de Medicina Nuclear que funcionan de forma independiente. Los equipos multimodalidad se encuentran ubicados en todos los casos en Medicina Nuclear ya que la utilización de materiales radiactivos requiere de una instalación radiactiva de la que solo disponen las unidades de Medicina Nuclear. Ambas unidades sí que utilizan la misma infraestructura informática del Hospital: el Sistema de información Hospitalaria (HIS), el Sistema de Información Radiológico (RIS) y el Sistema de Almacenamiento Masivo de Imágenes (PACS). Con ello están permanentemente conexionadas al resto de unidades hospitalarias a través de redes de alta velocidad y fibra óptica. Esta conexión coexiste igualmente para los centros de Atención Primaria que dependen de esos hospitales.

Las nuevas unidades de gestión en el diagnóstico por imagen utilizarán los llamados «Anillos de Diagnóstico por Imagen» donde la estructura se basa en la centralización en un edificio independiente a los hospitales y centros de atención primaria, de la interpretación de las pruebas de imagen que se están realizando en esos centros, así como la ubicación de los equipos para hacer técnicas complejas, incluidas las multimodalidad. Ello conlleva que con un menor número de especialistas se realice más y mejor el trabajo. Sería suficiente la presencia de un Radiólogo y personal técnico en los hospitales comarcales y locales, mientras que en el edificio central para el Diagnóstico por Imagen se encontrarían todos los demás radiólogos y médicos nucleares. A esto se añadirá en un futuro próximo que las exploraciones más complejas se realicen en estos anillos, no teniendo que montar y equipar de alta tecnología cada hospital comarcal o local. Estos podrían funcionar únicamente con equipos básicos de Radiología y ultrasonido.

La Medicina Nuclear quedaría centralizada en estos anillos ya que la necesidad de disponer de una instalación radiactiva en cada pequeño Hospital significaría un coste elevado y la prestación de servicios puede realizarse perfectamente de esta forma.

## 4. LAS NUEVAS FORMACIÓN DE LOS ESPECIALISTAS EN DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Dentro del sistema MIR, el programa de formación de la especialidad de Radiodiagnóstico viene regulado por la orden 634/2008 de 15 de febrero en la que se especifica que debe haber un periodo de formación de 2 meses en el Servicio de Medicina Nuclear.

452 Anales de la real

De otro lado, en el programa de formación de la especialidad de Medicina Nuclear de fecha 25 de abril de 1996 (aunque existe un documento aprobado por la Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina Nuclear de 2008, que aún no ha salido publicado en el BOE), se especifica que en la etapa de formación específica se realizará una rotación de 3 meses por el Servicio de Radiodiagnóstico.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad y Política Social ha publicado un informe del Grupo de Trabajo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud sobre la Troncalidad de las especialidades en Ciencias de la Salud (20) en el que se apunta la creación de 4 Troncos que son el Tronco Médico, el Tronco Quirúrgico, el Tronco de Laboratorio y Diagnóstico Clínico y por último el Tronco de Imagen Clínica. Es en este último en el que se encuadran el Radiodiagnóstico y la Medicina Nuclear. En principio se quedarían con un Tronco propio las especialidades de Anatomía Patológica, Oftalmología, Pediatría y Psiquiatría.

Todo apunta a que el sistema MIR finaliza en el año 2011 siendo esta la última convocatoria por el sistema actual.

Desde las comisiones nacionales de las especialidades del Tronco de Imagen así como desde sus asociaciones científicas, defendemos el continuar con un Tronco propio, tanto en Radiodiagnóstico como en Medicina Nuclear con un periodo formativo cada una de 4 años, es decir continuar con el actual sistema. Si necesariamente hubiéramos de entrar en un Tronco común de imagen, proponemos un periodo de formación común de 2 años y un periodo de formación específico de 3 años. Es decir alargar estas especialidades en 1 año. Además, la obligación de formarse en técnicas como PET-TAC y SPECT-TAC, llevará a que los residentes únicamente puedan rotar por las unidades acreditadas que dispongan de estas tecnologías, alrededor de 20 en España, en estos momentos.

Le corresponde al Ministerio de Sanidad la última palabra en este tema.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1. MOULD, R. F. A Century of X-Rays and Radioactivity in Medicine. Publicado por el Institute of Physics en Londres, 1995.
- 2. Beller, G. A. «Recent advances and future trends in multimodality cardiac imaging». *Heart Lung Circ.*, 2010; 19(3):193-209.
- 3. Kukuk, G. M.; Hadizadeh, D. R.; Boström, A.; Gieseke, J.; Bergener. J.; Nelles, M., et al. «Cerebral arteriovenous malformations at 3.0 T: intra-

- individual comparative study of 4D-MRA in combination with selective arterial spin labeling and digital subtraction angiography». *Invest. Radiol.*, 2010; 45(3):126-132.
- 4. ZAIDI, H.; PRASAD, R. «Advances in multimodality molecular imaging». *J. Med. Phys.*, 2009; 34(3):122-128.
- Kramer, C. M.; Sinusas, A. J.; Sosnovik, D. E.; French, B. A.; Bengel, F. M. «Multimodality Imaging of Myocardial Injury and Remodeling». J. Nucl. Med., 2010 Apr 15 [Epub ahead of print].
- 6. Cuocolo, A.; Breatnach, E. «Multimodality imaging in Europe: a survey by the European Association of Nuclear Medicine (EANM) and the European Society of Radiology (ESR)». *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2010; 37(1):163-167.
- 7. O'CONNOR, M. K. y KEMP, B. J. «Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography: Basic Instrumentation and Innovations». Sem. Nucl. Med., 2006; (05):258-266.
- 8. GNANASEGARAN, G.; BARWICK, T.; ADAMSON, K.; MOHAN, H.; SHARP, D.; FOGELMAN, I. «Multislice SPECT/CT in benign and malignant bone disease: when the ordinary turns into the extraordinary». *Semin. Nucl. Med.*, 2009; 39(6):431-442.
- 9. CHERRY, S. R. «Multimodality imaging: beyond PET/CT and SPECT/CT». Semin. Nucl. Med., 2009; 39(5):348-353.
- SLOMKA, P. J.; BAUM, R. P. «Multimodality image registration with software: state-of-the-art». Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging., 2009; 36 Suppl 1: S44-55.
- CARRERAS, J. L.; LAPEÑA, L.; ASENSIO, C. PET en Oncología. Editorial: Aula Médica. Editores: Dr J. L. Carreras, Dr. Lapeña, Dra. Asensio. Madrid, 2002.
- 12. ZAIDI, H.; MONTANDON, M. L.; ALAVI, A. «The clinical role of fusion imaging using PET, CT, and MR imaging Magn Reson Imaging». *Clin. N. Am.*, 2010; 18(1):133-149.
- 13. ZERESHK, Z. En la WEB: http://Commons.wikimedia.org/wiki/File:Small\_animal\_PET-CT-SPECT.jpg.
- 14. Schlemmer, H. P.; Pichler, B. J.; Schman, M. «Simultaneus MR/PET imaging of the human brain: feasibility study». *Radiology*, 2008; 248: 1028-1035.
- 15. Van Dalen, J. A.; Vogel, W. V.; Corstens, F. H.; Oyen, W. J. «Multimodality nuclear medicine imaging: artefacts, pitfalls and recommendations». *Cancer Imaging.*, 2007; 28(7):77-83.
- BISDAS, S.; NÄGELE, T.; SCHLEMMER, H. P.; BOSS, A.; CLAUSSEN, C. D.; PICH-LER, B.; ERNEMANN, U. «Switching on the lights for real-time multimodality tumor neuroimaging: The integrated positron-emission tomography/MR imaging system». AJNR Am. J. Neuroradiol., 2010; 31(4):610-614.
- 17. PICHLER, B. J.; KOLB, A.; NÄGELE, T. y SCHLEMMER, H. P. «PET/MRI: paving the way for the next generation of clinical multimodality imaging applications». *J. Nucl. Med.*, 2010; 51:333-336.
- 18. Heiss, W. D. «The potential of PET/MR for brain imaging». Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging., 2009; 36 (suppl 1): S105-S112.
- 19. CUERVA CARVAJAL, A.; VILLEGAS PORTERO, R. Tomografía por emisión de positrones combinada con resonancia magnética (PET/RM). Sevilla: Agen-

cia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007.

20. Informe del Grupo de Trabajo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud sobre la Troncalidad de las especialidades en Ciencias de la Salud. En la WEB del Ministerio de Sanidad y Política Social, www.msc.es.

#### **INTERVENCIONES**

#### Prof. Eduardo Díaz-Rubio García

Yo me levanto para darte la enhorabuena, nos vemos todas las mañanas, nos cruzamos en el Hospital con el Dr. Carreras también, y el Dr. Lapeña, así que yo sabía lo que hacías en el día a día pero me ha agradado mucho ver cuáles son tus aficiones y te he visto ahí haciendo un esfuerzo en la montaña y también en la bicicleta, ya sé donde estas cuando estas de vacaciones.

La última parte me ha interesado muchísimo porque yo creo que es una gran preocupación todo lo que concierne a la formación de especialistas. Desde luego en el campo nuestro de la oncología médica también tenemos una honda preocupación que hemos compartido también con el Dr. Carreras y estamos intentando ver en qué manera esto se puede conseguir corregir, no es fácil porque la inercia hace que realmente sea muy complicado salvo que hava grandes movimientos como el de los estudiantes ahora, con lo cual efectivamente comparto el hecho de que finalmente se van a parecer mucho a los programas que va existen, por tanto no va a haber tal reforma y es una oportunidad que se pierde enorme. Nosotros estamos de acuerdo absolutamente en la troncalidad, en un campo como es la oncología médica indudablemente lo primero que hay que saber y hay que estar formado es en medicina interna, por lo tanto eso no lo discutimos, los dos años de formación en medicina interna, lo que nos ocurre es igual, que dos años para hoy en día lo basta que es la oncología y hacer rotaciones específicas además de la parte ya concreta de la oncología médica, pues indudablemente no es suficiente, estamos clamando por la necesidad de un tercer año que además si no se consigue lo que ocurriría sería que una especialidad que ha sido en España reconocida, la oncología médica, antes que en ningún otro país en Europa podría impedir la libre circulación de oncólogos médicos por Europa que exige que sean cinco años mínimo de formación y sí comparto y fundamentalmente me uno a esa reivindicación de que las cosas como se están haciendo no son las adecuadas y quizá también dejar en el aire la posibilidad de que quizá la Real Academia Nacional de Medicina algo podría decir sobre el tema de la formación de especialistas. Muchas gracias y enhorabuena.

#### Prof. Munuera

Muchas gracias. Yo en primer lugar felicitarle y felicitarme porque un tema que está bastante aleiado de mi actividad normal lo ha planteado de manera muy didáctica y lo he podido seguir todo a la primera parte, pero me levanto sobre todo para hacer una puntualización sobre la segunda. La circunstancia es, que yo como alguna de las personas que están aquí saben, formé parte del Grupo de Trabajo que se creó para redactar un primer documento sobre troncalidades. Eso se hizo y quiero subrayarlo aquí, a través de un sistema Delfi, en el que se consultaron en tres encuestas sucesivas a todos los Presidentes de las Comisiones Nacionales, y de ahí se extrajeron las conclusiones más importantes que fueron elevadas en junio de 2008 para que siguieran su travectoria habitual y como efectivamente se ha dicho, pues ahora va había algo que se consideraba el último borrador del Grupo de Trabajo de la Comisión de Recursos Humanos, la realidad es que el Grupo de Trabajo mantuvo bastantes, casi todas las recomendaciones, el Grupo inicial, pero lo que ha ocurrido, y vo creo que hay que averiguar las etiologías, estamos cerca de proceso electoral, y yo creo que se ha cedido, y no me duele en prenda al calificarlo así, a las presiones de la CEEM, Confederación Estatal de Estudiantes de Medicina, yo he revisado esos acuerdos, no anoche, anteanoche, vamos la primera vez que salieron, v me parece que se está perdiendo absolutamente algunas de las cosas que eran los aspectos más positivos que podía tener la troncalidad, considero desde luego que es un error que sea inflexiblemente dos años de preparación preespecializada, eso es un error, está en la Logse y por consiguiente no hay quien lo mueva, pero cosas como por ejemplo la selección informada y tranquila de una especialidad dentro de un tronco, con este procedimiento se elimina, otro procedimiento que me parece muy importante es que realmente la formación en cada uno de los troncos, evidentemente yo de lo que más sé es del tronco quirúrgico y también del médico, de los otros menos, pero esa formación es extraordinariamente útil para

dos cosas, para evitar el brusquísimo salto desde una formación que todavía v me temo que a pesar de Bolonia, va a ser una formación más memorística que otra cosa y habría que considerar desde la Facultad, pues ese es un salto tremendo para luego pasar a las guardias y a la formación especializada, la troncalidad ayudaría a ver a los pacientes de una forma más integral y más completa. Yo la verdad es que creo que hemos perdido mucho y vamos a perder mucho, independientemente de que las cosas son mejorables, naturalmente que si, pero a mi me parece que la presión de la Confederación Estatal es una presión que está llevada probablemente por la mejor intención del mundo, pero yo quizá voy a ser ahora mismo poco político. los estudiantes de medicina en el grado, yo creo que no tienes la perspectiva suficiente salvo, y lo entiendo perfectamente, entrar en el mercado de trabajo cuanto antes y de la mejor manera posible, y no sé si con el mayor esfuerzo posible, entrar en el mercado de trabajo. Y desde luego otra cosa que hemos pedido todos es que no se puede hacer una especialidad de cuatro años con dos años de troncalidad, la propia Comisión que vo presido, que es la de Traumatología, estima que nosotros en tres años no podemos «fabricar» un buen traumatólogo, que necesitaríamos un año más, y esa es la consecuencia a la que yo creo que han llegado la mayor parte sino todas las especialidades médicas, convendría que las Administraciones Sanitarias hicieran más caso a quienes tienen que hacer caso. Por otra parte, muchas gracias y me alegro que se haya planteado este tema y además siguiendo la idea del Prof. Eduardo Díaz-Rubio, yo creo que la Real Academia tendría algo que decir a este respecto y no me atrevo a decir el segundo verbo, debería decir algo a este respecto. Muchas gracias.

#### PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias a los dos intervinientes en el día de hoy. La Academia ha vivido una Sesión muy interesante e importante, y además con un estilo común de dos personas que trabajan en un mismo Servicio, el Prof. Carreras, Jefe de Servicio y Catedrático y el Prof. Lapeña, Prof. Titular que trabaja con él desde hace muchos años. Forman un gran equipo, tremendamente trabajadoras, con una gran dedicación al Hospital, y además magníficos Académicos. Ambos han incorporado grandes avances en sus especialidad y son un

modelo de trabajar juntos, desde el respeto y la amistad.

Al Prof. Carreras estamos acostumbrados a escucharle, y cada día nos trae a la Academia intervenciones más lucidas, más preciosas, más vanguardistas, algunas verdaderamente espectaculares, incluso casi de ciencia ficción. Hemos asistido a algunas en que nos ha presentado avances e innovaciones en los que uno queda perplejo. Lo que nos ha presentado hoy, y sobre todo el metabolismo tumoral y las posibilidades del PET-TAC en la valoración de estos pacientes, en el seguimiento de los pacientes y además también en la predicción de las posibles respuestas mediante una enorme cantidad de marcadores, incluso anticuerpos monoclonales, yo creo que es digno de atención y digno de que esta Academia haga una reflexión sobre el avance que se está produciendo en esta especialidad.

Una especialidad que en el últimos diez, quince años ha sufrido una revolución verdaderamente tremenda y que nosotros tenemos la fortuna y la suerte que el Prof. Carreras nos las traiga aquí con mucha frecuencia todas las innovaciones que se van produciendo. Prof. Carreras, enhorabuena una vez más, a la vez que le pedimos que siga por ese camino. Nos sentimos felices de que seas una de las personas más activas y más proliferas en esta Academia en relación con el avance de la Ciencia.

Al Prof. Lapeña, en primer lugar nuestra felicitación y nuestra bienvenida a la Real Academia, igual que decíamos el otro día con el Prof. Ladero, que venga a esta Academia como está haciendo, que sea feliz, que nos traiga muchas aportaciones, muchas comunicaciones y que le escucharemos, como te hemos escuchado hoy, con muchísimo interés. Ha hecho una presentación verdaderamente preciosa, tremendamente didáctica, como aquí se ha dicho y además también cargada de lo que ha sido la historia de la imagen a lo largo de estos ciento cinco o ciento diez años. Desde la mano de Berta que nos has puesto hasta las últimas imágenes ya combinadas, multimodales, que realmente están revolucionando el diagnóstico en medicina, dando la impresión que esto es algo que no se va a parar sino que va a continuar sin saber hasta donde vamos a llegar.

Ha hecho una insinuación a que los servicios o departamentos futuros tienen que ser departamentos muy diferentes, todos muy estructurados. Estamos de acuerdo en que seguramente la propia dinámica de la propia evolución de la ciencia y de la tecnología nos va a llevar a ello de un forma imperceptible. Es verdad que los es-

pecialista que sean más dinámicos en la incorporación de todas estas técnicas, siempre se llevarán la capacidad de liderar estos cambios. Todos estos cambios que se están produciendo en imagen, van a ser también de análisis moleculares, que se van a realizar posiblemente también a la vez.

No me queda sino felicitarte de nuevo. Esta Academia está feliz en que se encuentres con nosotros, que siga trabajando como lo está haciendo con el Prof. Carreras y nos siga trayendo estas magníficas exposiciones como la de hoy.

Y el último tema que se ha abordado finalmente en el día de hoy en la discusión es el tema de la troncalidad. Yo creo que es un tema vidrioso, porque como ha dicho el Prof. Munuera se están aprovechando determinadas situaciones especiales para tomar decisiones. Todo el mundo que sabe de cómo debe ser la formación, pero es difícil que se escuchen a las voces mas autorizadas. En definitiva no interesa. Dudo mucho que si esta Academia hiciera un debate fuera escuchado por las instancias responsables.

En cualquier caso esta Academia, si lo considera la Junta de Gobierno, haría un debate sobre este tema. La troncalidad es algo que es importante, estamos viendo como muchos, y lo digo a título personal no como Presidente de la Real Academia, como muchos de los especialistas formados, adolecen de una falta de formación en medicina interna o en cirugía general, y esto tremendamente es importante porque no solamente existen médicos y especialistas en los grandes hospitales sino que existen en todo el sistema sanitario español, y tenemos que garantizar médicos muy bien formados para trabajar en lugares muy diferentes.

Pero también es verdad que como se ha dicho, nadie se puede formar en una especialidad en dos años ni en tres, sino durante toda la vida. Entonces seguramente el concepto de «residencia» es un concepto que habrá que cambiar en un futuro, nunca se va a acabar uno de formar. El concepto de especialista es un concepto mucho más dinámico y mucho más en el tiempo que simplemente dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete años. La pregunta sería ¿por qué no diez, por qué no veinte, o por qué no toda la vida?. Yo en cualquier caso no quiero entrar en este debate ahora, que posiblemente si lo estima como digo la Junta de Gobierno, lo abordaremos. Dar las gracias a los dos conferenciantes en el día de hoy y a todos cuantos han intervenido en la discusión.

Muchas gracias, se levanta la Sesión.

## XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 18 DE MAYO DE 2010

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

# ORIGEN Y DESARROLLO DEL LENGUAJE ORIGIN AND LANGUAGE DEVELOPMENT

Por el Excmo. Sr. D. José María Segovia de Arana

Académico de Número

## NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LAS MALFORMACIONES VASCULARES CEREBRALES COMPLEJAS

## NEW THERAPEUTICAL APPROACH OF THE COMPLEX CEREBRAL VASCULAR MALFORMATIONS

Por el Ilmo. Sr. D. Gregorio Rodríguez Boto

Académico Correspondiente

# ORIGEN Y DESARROLLO DEL LENGUAJE ORIGIN AND LANGUAGE DEVELOPMENT

Por el Excmo. Sr. D. José María Segovia de Arana

Académico de Número

#### Resumen

Desde su comienzo el lenguaje de la humanidad fue hablado para comunicarse con los que estaban próximos en el entorno inmediato. Cuando apareció la escritura, se produjo una gran evolución pues las ideas podían transmitirse a distancia, lo que hizo posible la organización de comunidades, de ciudades, de imperios, etc., así como el desarrollo de la literatura, de las ciencias, y de las artes. El progreso de la humanidad se hizo más patente con el descubrimiento de la imprenta y de la difusión de libros en los que quedaban guardadas las ideas, las palabras escritas de diferentes autores que podían ser conocidas mediante la lectura.

Otro avance trascendental se produjo con la posibilidad de oír la voz humana, el lenguaje hablado, no sólo por los que estaban en las inmediaciones del que hablaba sí no a distancia, a través del teléfono, la radio o la televisión. Incluso se hace posible oír las palabras de personas fallecidas.

El último y extraordinario paso en la difusión del lenguaje lo están dando las recientes técnicas informáticas a través de Internet en que las posibilidades de información y el acopio de ideas escritas son prácticamente infinitas.

Ante esta situación, que ha comenzado recientemente, no se deja de pensar en el peligro que corre el libro como depositario y guardián celoso de la cultura, del arte, de la ciencia y de la historia que selectiva y personalmente ha ido haciendo cada ser humano con sus libros o con su falta de ellos.

Desde los descubrimientos fundamentales de Broca y de Wernicke, se ha progresado mucho en el procesamiento del lenguaje de cerebro.

El conocimiento y medida de la actividad cerebral en sujetos normales ha avanzado gracais a la incorporación de los modernos métodos de diagnóstico de imagen: PET, resonancia magnética funcional (RM) y la magnetoencefalografía (MEG). Es de esperar que se vaya mucho más lejos con la aplicación de estas técnicas en los modelos experimentales de las distintas enfermedades neurológicas y por los análisis lingüísticos más sofisticados.

#### **Abstract**

Since its inception the language of humanity was spoken to communicate with those who were coming in the immediate environment. When writing appeared, there was a great evolution since the ideas could be passed at a distance, which made possible the organization of communities, cities, empires, and so on. And the development of literature, science, and the arts. The progress of humanity became more apparent with the discovery of printing and distributing books that were saved ideas, words written by different authors that could be known by reading.

Another major advance came with the chance to hear the human voice, spoken language, not just those in the vicinity of the speaker itself is not remotely over the telephone, radio or television. Even it is possible to hear the words of dead people.

The last and extraordinary step in spreading the language they are giving the latest computer technology over the Internet in which the possibilities of information and collection of written ideas are virtually endless.

In this situation, which has recently started not stop thinking about the danger to the book as a depository and jealous guardian of culture, art, science and history and has personally been targeted by every human being his books or his lack thereof.

From the fundamental discoveries of Broca's and Wernicke, progress has been made in the brain language processing.

The knowledge and measurement of brain activity in normal subjects has advanced gracais the incorporation of modern methods of diagnostic imaging: PET, functional magnetic resonance imaging (MRI) and magnetoencephalography (MEG). It is expected to go much further with the application of these techniques in experimental models of various neurological diseases and more sophisticated linguistic analysis.

#### INTRODUCCIÓN

El lenguaje es un sistema extraordinario que permite a las personas comunicar un número ilimitado de ideas, utilizando palabras (un conjunto estructurado de sonidos) o signos mediante gestos manuales y faciales (lenguaje extraverbal).

El signo lingüístico primario, la palabra, es una relación entre sonidos y conceptos.

La persona que habla emplea las palabras o los signos corporales no sólo para referirse a algo sino también para actuar sobre su entorno en el que están otros hablantes. La palabra presenta por tanto propiedades sonoras, y sintácticas, semánticas y pragmáticas que son exponentes de la complejidad del lenguaje.

Los conjuntos de palabras empleados por una determinada co-

munidad de hablantes constituyen las lenguas. Una lengua es una forma particular de representar los conceptos y de dar forma y sentido a la experiencia de un grupo de hablantes.

El estudio del procesamiento del lenguaje en el cerebro ha recorrido un largo camino durante el pasado siglo. Se ha avanzado mucho desde los descubrimientos fundamentales de Broca y de Wernicke que han servido para comprender mejor los procesos lingüísticos. La introducción de las técnicas de imagen actuales como la PET (tomografía por emisión de positrones), la RM (resonancia magnética) funcional y la magneto encefalografía (MEG) han permitido un considerable avance en los conocimientos lingüísticos que sin duda serán ampliados en los próximos años por los trabajos experimentales de lingüistas y psicólogos.

Todas las lenguas tienen unos principios fundamentales similares: El lenguaje surge espontáneamente en todos los niños normales y en todas las sociedades.

El lenguaje es una forma de adaptación del conjunto de la especie y se produce a través de circuitos nerviosos muy complejos.

Hay que distinguir entre lenguaje y pensamiento. El pensamiento es la capacidad de tener ideas y de lograr ideas nuevas a partir de las antiguas.

El lenguaje es capaz de codificar (transformar) las ideas en señales para comunicarse con alguien.

El lenguaje, que es el código con el que transmitimos nuestras ideas, es diferente de las ideas en sí mismas.

El pensamiento puede estar distanciado del lenguaje. El ser humano cuando habla puede estar pensando en otras cosas distintas de las que está diciendo.

El pensamiento puede tener lugar en ausencia de lenguaje. Cuando una persona está sola, con ella misma, puede pensar cosas, circunstancias, hechos pasados, propósito de futuro, sin hablar y sin transformar esos pensamientos en palabras.

El lenguaje debe diferenciarse de la lectura y de la escritura. El lenguaje escrito es una gran invención reciente en la historia de la humanidad. El analfabeto no sabe leer ni escribir palabras, pero sí sabe decirlas

La palabra es una asociación arbitraría entre un sonido y un significado. Las frases son conjuntos de palabras ordenadas gramaticalmente.

La gramática clasifica las palabras en vocabulario abierto forma-

do por nombres, verbos, adjetivos, adverbios y algunas preposiciones. Otras palabras incluyen el vocabulario cerrado y se usan para definir la estructura de la frase: Son los artículos, los verbos auxiliares, los prefijos y los sufijos, las partículas y las preposiciones no incluidas en el vocabulario abierto.

Una oración es un conjunto de palabras que se combinan para expresar una idea. El significado de la oración depende del significado de cada palabra y la forma en que estas se disponen en la oración. El orden de las palabras influye en el significado. Por ejemplo; dos oraciones con las mismas palabras: «Un perro muerde a un hombre». «Un hombre muerde a un perro» tienen significado distinto según el orden de las palabras.

La sintaxis consiste en un conjunto de reglas para combinar las palabras en oraciones y para determinar las relaciones entre las palabras. Groucho Marx decía festivamente: «Una vez disparé a un elefante en pijama; nunca sabré cómo se metió en mi pijama».

La prosodia, que es una parte de la fonología, comprende patrones de entonación, énfasis y ritmo que abarcan frases y oraciones enteras.

La utilización del lenguaje requiere patrones complejos del flujo de la información que afectan a muchas partes del cerebro.

El lenguaje complejo se desarrolla espontáneamente en los niños. Darwin decía: «El hombre tiene una tendencia instintiva a hablar, como vemos en los balbuceos de los niños pequeños, mientras que ningún niño tiene estas conductas instintivas para fabricar cerveza o para escribir». Incluso los niños japoneses pueden discriminar diferencias entre la r y la 1 que no son discriminadas en su lengua materna y que sus padres normalmente no diferencian. A los diez meses discriminan problemas, lo que precede a la emisión de palabras. Las primeras palabras las dice el niño alrededor de su primer año. A los tres años emiten palabras gramaticalmente correctas. Seguramente los niños realizan análisis gramaticales complejos del lenguaje de sus padres, en lugar de limitarse a imitarlos.

#### APRENDIZAJE DE LAS LENGUAS

El aprendizaje de una lengua es una capacidad innata en el ser humano. El lenguaje, lo mismo que otras capacidades cognitivas no depende sólo de una estructura mental innata ni únicamente del aprendizaje. Ambos factores tienen que estar unidos. En el niño existe una predisposición innata para aprender cualquier lengua a la que se ha expuesto y que el psicólogo Chomsky denominó «gramática universal» El aprendizaje desempeña un papel crucial: cualquier niño aprenderá el lenguaje al que se le expone.

Los niños salvajes que son abandonados por sus padres y sobreviven en la selva, o los que crecen en ambientes mudos con padres sordomudos, son siempre mudos. Chomsky propuso en 1959 su hipótesis de la referida «gramática universal» en la que señalaba que los niños poseen un circuito neuronal innato, específico, para la adquisición de un lenguaje. Esta era una idea revolucionaria en aquel tiempo ya que muchos psicólogos y lingüistas sostenían que había una capacidad innata general para aprender patrones de conducta y no un sistema específico del lenguaje.

Cuando los niños en el medio social en el que viven no están en contacto con un lenguaje genuino, crean uno propio. Así se desarrolló el lenguaje de los signos de los sordos.

El lenguaje y la inteligencia están disociados lo que se hace evidente en varias clases de trastornos:

- a) déficit específico del lenguaje. Son sujetos que pueden tener una gran inteligencia, audición intacta y capacidades sociales normales pero presentan una dificultad duradera para hablar y comprender según las reglas gramaticales de los idiomas;
- b) por el contrario, niños con ciertos tipos de retraso mental, pueden expresar sus pensamientos infantiles o confabulaciones de manera fluida.

Estas disociaciones en las que se conservan las capacidades del lenguaje complejo a pesar de que la inteligencia esté afectada, puede darse en personas que tienen hidrocefalia causada por espina bífida y en personas con el síndrome de Williams que es una forma de retraso mental asociada a una secuencia defectuosa en el cromosoma número siete.

En resumen: parece que los niños adquieren el lenguaje utilizando capacidades que son más específicas que la inteligencia general, aunque no lo son tanto como sería para hablar solo un idioma determinado (inglés, francés, japonés, etc.). Cabe suponer que estas capacidades proceden de las adaptaciones que se han ido produciendo en el cerebro humano a lo largo de la evolución.

#### ORIGEN DEL LENGUAJE

Cuando el humano primitivo pasa a andar erguido, es cuando empieza el desarrollo del lenguaje.

La doctrina clásica sostenía que el hombre primitivo usaba el lenguaje para transmitir su cultura de herramientas o a organizar la caza mayor. En la actualidad se cree que el origen del lenguaje fue el cultivo de las relaciones sociales.

La antropóloga Dean Falk de la Universidad de Florida fue una de las primeras en dar importancia a la función social del lenguaje. Es decir a creer que el lenguaje nace por la necesidad social del hombre primitivo El proceso sería el siguiente:

Las crías del «homo habilis», nacían antes y más inmaduras porqué la pelvis de la madre era cada vez más estrecha y dejaba menos espacio para la cabeza del retoño. Los pasos serían los siguientes:

El niño nace más inmaduro, nace antes y su cabeza pasa con dificultad por la pelvis más estrecha de la madre debido a su bipedestación. La madre lo lleva en brazos pues ya tenía las manos libres al andar erguida. Pero con el recién nacido en brazos no podía trepar ni arrancar hojas con facilidad por lo que de vez en cuando tiene que dejar al crío para tener manos libres. Entonces, los críos abandonados lloran, gritan. ¿Qué hace la madre? hablarles para que se callen, para qué se tranquilicen. Así nace el lenguaje como «funcionan social».

Cuando las madres envejecen y se comunican entre ellas se van estableciendo las condiciones para la adquisición del lenguaje como factor social.

Las características del lenguaje de estas amas de cría son: registro alto, melódico con pronunciación muy fuerte acompañado de mímica y gesticulación exageradas. Más adelante, cuando la relación madre-hijo queda establecida, los niños mayores habrían recurrido al lenguaje de los adultos.

El influjo emocional de la madre sobre el hijo es lo que permite a este sacar partido aprovechándose del flujo fónico de sus padres, de su cantinela característica y del ambiente en el que están recibiendo continuos estímulos verbales.

Presumiblemente el homo sapiens habría comenzado a formar frases hace 200.000 a 50.000 años, lo que fue un paso decisivo de

la evolución humana. Si el homo de Neandertal no hubiera tenido la gramática del lenguaje habría sido poco creativo.

¿Cómo logra el homo sapiens su locuacidad, su lenguaje, que le permite demostrar su superioridad? según Noam Chomsky (del Instituto de Tecnología de Massachussets) lo consigue porque al nacer dispone de una «gramática universal» (un complejo código innato) que hace posible aprender cualquier lengua.

Los seguidores de Chomsky son antievolucionistas por lo que no admiten las ideas de Dean Falk. Creen que en un determinado momento se produjo una mutación genética que lo explicaría todo, incluida la gramática.

Los evolucionistas, con Dean Falk a la cabeza, creen que la función principal del lenguaje no es ser un medio de transmisión de información sino el desarrollo de la idea social, la socialización.

Los arqueólogos han demostrado en un cráneo de homo habilis indicios de huellas de un centro de Broca en el cerebro que en los humanos es responsable del habla.

En los últimos años se cree que el centro del lenguaje de Broca había servido originariamente para la comunicación por gestos. Esto indicaría que la expresión gestual estaría en el inicio del desarrollo del lenguaje.

La articulación de una palabra del lenguaje verbal necesita una disposición anatómica apropiada e indispensable para la formación. En esta disposición anatómica figura el hioides, un huesecillo que se ha encontrado en Atapuerca, perteneciente a un antepasado de los neandertales, el «homo heidelbergensis», hace unos 800.000 años. Hay que averiguar si el homo erectus, que vivió hace 1,9 millones de años, antecesor del homo heidelbergensis tenía también este husecillo.

Rubén Dumbar cree que el verdadero reto para el cerebro de un primate reside en su inteligencia social. Este autor comprobó que el volumen cerebral de una especie de primates es tanto mayor cuanto más congéneres conviven. Cuando el australopithecus y el homo habilis empezaron a pasar más tiempo en la sábana abierta, posiblemente buscarían protección formando grupos cada vez más numerosos y consecuentemente el cerebro se desarrollaría más.

La actividad social consistía en expulgarse unos a otros, empleando el 20% del día en esta tarea de limpieza. El contacto producido indujo al homo erectus al uso de la palabra como la comunicación más efectiva de la actividad social.

468 Anales de la real

El lenguaje de gestos parece haber sido el antecesor del lenguaje hablado. La evolución se completaba con la música los cantos y las danzas.

#### LENGUAJE EN OTROS ANIMALES

¿Tienen otros animales algo parecido al lenguaje humano? La respuesta es no.

¿Puede el lenguaje haber evolucionado a partir de la selección natural de Darwin? La respuesta es también negativa.

Si el lenguaje hubiera evolucionado a través de una gradual selección natural darwiniana, debería tener un precursor en otros animales. Pero esto no ocurre, Los sistemas de comunicación entre los animales no humanos son diferentes del lenguaje de los seres humanos y se basan en uno de estos tres siguientes diseños:

Un repertorio de llamadas.

Una señal análoga continua que registra la magnitud en alguna situación como por ejemplo: el sitio en el que una abeja danza indica la distancia a la que se encuentra el alimento.

Variaciones de un tema sonoro (la canción de un pájaro).

El lenguaje humano no se puede reproducir en los animales. A un loro se le puede enseñar a imitar los sonidos de unas palabras pero naturalmente esto no reproduce los pensamientos que corresponden a dichas palabras.

A los chimpancés no se les puede enseñar el lenguaje humano, Cuando estos animales se relacionan entre si, no surge entre ellos algo parecido al lenguaje de los humanos. Todo esto contrasta con los niños que aprenden miles de palabras de manera espontánea y las combinan en nuevas secuencias y estructuras para hacer frases y expresiones, coincidentes con el lenguaje de los adultos.

Según las teorías evolucionistas los humanos no surgieron directamente de los chimpancés. Ambos evolucionaron a partir de un antepasado común, hace unos seis a ocho millones de años. El lenguaje pudo surgir de manera gradual en el linaje que condujo al ser humano tras su separación del linaje que condujo al chimpancé. En estos ocho millones de años habría habido alrededor de 300.000 generaciones, suficientes para qué el lenguaje pudiera surgir de manera gradual, como así ocurrió.

El «homo habilis», que vivió hace 2,5 a 2 millones de años empezaría a usar un lenguaje sencillo. Se han visto huellas en el cráneo del hemisferio izquierdo en el área de Broca, que sustentan esta hipótesis.

El «homo erectus» se extendió por toda África entre 1,5 millones y 500.000 años. Usaban hachas estereotipadas lo que hace suponer que tuvieran algún tipo de lenguaje.

El «homo sapiens» apareció hace unos 200.000 años y emigró fuera de África hace unos 100.000 años. Tenían un cráneo similar al nuestro así como instrumentos más complejos. Casi con certeza usaban un lenguaje, dado que su anatomía sugería que eran biológicamente semejantes a los seres humanos modernos, todos los cuales tienen un lenguaje.

#### LOS GENES DEL LENGUAJE

Los distintos investigadores se han preguntado siempre si existiría una base genética del lenguaje. Los hallazgos y las controversias sobre los mismos se han multiplicado en los últimos años. Un artículo aparecido el año 2001 en la revista Nature despertó mucho entusiasmo. Sus autores, Antonhy Mónaco y sus colegas del Centro Wellcome Trust sobre genética humana en Oxford descubrieron una mutación en el gen FORKHEAD BOX P2, abreviadamente denominado FOXP2 (siglas que corresponden a la denominación inglesa de «bote de la cabeza del tenedor») Si las personas presentaban alguna mutación en dicho gen, tenían problemas con la gramática y la pronunciación. En una familia inglesa, la familia K.E., se demostró que en varios de sus miembros y a lo largo de varias generaciones aparecieron trastornos en el desarrollo lingüístico. Se pensó que se había encontrado la base genómica del lenguaje humano, pero en los años siguientes esta idea se fue desvaneciendo al encontrarse que versiones semejantes del gen aparecían en todo el reino animal. El gen FOXP2 de los humanos se diferencia únicamente en dos de los más de 700 pares de bases del gen de los antropoides y sólo en cuatro del de los ratones.

Los investigadores siguen especulando sobre el papel preciso del gen en el desarrollo del lenguaje. Se le considera un factor de transcripción, es decir interviene en la «lectura» de otros genes. Si en él se produce una mutación algunos de los procesos integrados se des-

componen y el resultado es que las personas afectadas se encuentran con dificultades para dominar la producción correcta de las formas verbales o no pueden repetir palabras nuevas desconocidas para ellas. Aunque no se conoce la causa común de tales deficiencias parece que el trastorno es selectivo y repercute en los mecanismos de la elaboración del lenguaje. No obstante en la actualidad ningún lingüista cree que sólo el FOXP2 sea responsable de la capacidad lingüística del «homo sapiens».

Investigadores del Instituto Max Plank de Antropología Evolutiva de Lepzig sitúan en un momento hace 200.000 años la separación de las variantes del gen de los humanos del gen de los simios, justo cuando el hombre moderno, el homo sapiens, se agrupaba y se desarrollaba anatómicamente en la sabana africana. La coincidencia de ambas fechas permitía deducir que la formación o mutación de nuestra versión del FOXP2 marcaba el inicio del verdadero lenguaje. Pero un descubrimiento del mismo equipo acabó con esta teoría en octubre del 2007 cuando se pudo comprobar que FOXP2 aparecía también en restos del ADN de los neandertales que habían vivido al menos hace 300.000 años.

Las principales razas humanas se diferenciaron hace unos 50.000 años y se supone que ya entonces habría lenguaje apareciendo modalidades del mismo según las diferentes razas.

#### BASES CEREBRALES DEL LENGUAJE (LOCALIZACIONES)

Se han ido conociendo por los trastornos denominados afasias aparecidas en el lenguaje de seres humanos que presentaban lesiones focales cerebrales, producidas por accidentes cerebrovasculares o traumatismos cráneo-encefálicos. Según estos estudios, se supo que en los individuos diestros y en la mayoría de los zurdos, el lenguaje depende principalmente de estructuras localizadas en el hemisferio izquierdo. El estudio de las afasias reveló que hay dos áreas corticales fundamentales: la de Broca y la de Wemicke.

Los primeros hallazgos de estas localizaciones permitieron a los neurólogos desarrollar un modelo de lenguaje que se denominaba modelo Wernicke-Geschwind. Se suponía que las dos áreas, la de Broca y la de Wernicke tenían a su cargo el procesamiento de las imágenes acústicas (sonidos) de las palabras (área de Wernicke) y la articulación del lenguaje (área de Broca).

Hay un fascículo, el «fascículo longitudinal superior del cerebro», que une las dos áreas (la de Wernicke y la de Broca). Se pensaba al principio que era una vía unidireccional que llevaba la información desde el área de Wernicke al área de Broca.

Después de que una palabra oída se procesase en las vías auditivas y las señales auditivas resultantes de este procesamiento alcanzaran el área de Wernicke, aparecía el significado de la palabra al activarse las estructuras cerebrales próximas al área de Wernicke.

Igualmente los significados no verbales se convertían en imágenes acústicas en el área de Wernicke y se transformaban en vocalizaciones después de que dichas imágenes fueron transferidas al área de Broca a través del fascículo longitudinal superior del cerebro.

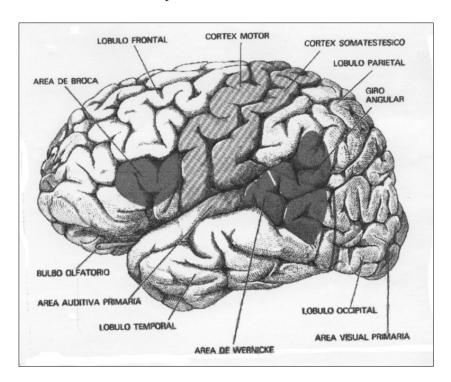
Finalmente las capacidades de escribir y de leer dependían de las áreas de Wernicke y de Broca. En el caso de la lectura, las aferencias visuales procedían de las cortezas visuales izquierdas y en el caso de las escrituras se podía producir una actividad motora inducida en el área de Exner (Pf).situada en la región motora por encima del área de Broca (ver gráfico).

Ese modelo general sentaba las bases para una clasificación útil de las afasias: de Broca, de Wernicke, de conducción, global, etc. Pero las cosas se han ido complicando y en la actualidad no parecen tan sencillas estas clasificaciones. Después de muchos años de nuevos estudios de las lesiones cerebrales y de investigaciones en neuropsicología experimental, se ha visto que el modelo general hasta ahora admitido tiene importantes limitaciones. A este mejor conocimiento han contribuido los modernos métodos de investigación como el PET (tomografía de emisión de positrones), la resonancia magnética funcional (RMF), el TAC (tomografía axial computarizada), los potenciales eléctricos relacionados con acontecimientos (ERP) y el registro directo de los potenciales eléctricos provocados en la corteza cerebral expuesta en pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas, en casos de epilepsia refractaria al tratamiento medico-Corno consecuencia de estos estudios y avances, ahora sabemos que las funciones de las áreas de Wernicke y de Broca no están tan claras como parecía inicialmente. El fascículo longitudinal superior del cerebro que antes se consideraba de una sola dirección (desde el área de Wernicke al área de Broca) se cree ahora que es un sistema bidireccional que une amplias extensiones de las cortezas sensitivas con la corteza prefrontal y premotora.

Por último, se ha visto que otras regiones del hemisferio izquier-

do, tanto corticales como subcorticales están implicadas de forma importante en el procesamiento del lenguaje.

En resumen, el procesamiento del lenguaje requiere una amplia red de áreas cerebrales que interactúan constantemente.



# IMPORTANCIA DEL HEMISFERIO CEREBRAL DERECHO EN LA PROSODIA Y LA PRAGMÁTICA

Como se ha dicho, en casi todos los individuos diestros y en la mayoría de los zurdos, las capacidades lingüísticas están concentradas en el hemisferio izquierdo.

El hemisferio cerebral derecho es importante para la prosodia de la comunicación y para la expresión de la emoción (énfasis, ritmo y entonación).

Además, el hemisferio derecho desempeña un papel en la pragmática del lenguaje (la incorporación de frases en una narración o en una conversación así como la utilización del lenguaje apropiado a las circunstancias y al medio social en el que se encuentra el sujeto).

El hemisferio cerebral derecho es importante para la prosodia de la comunicación y para la expresión de la emoción (énfasis, ritmo y entonación).

Un estudio en niños en los que se había extirpado uno de los dos hemisferios, mostró que los que conservaban sólo el hemisferio derecho presentaban trastornos lingüísticos. Los niños que tenían sólo el hemisferio izquierdo estaban menos discapacitados en el lenguaje.

## **BIBLIOGRAFÍA**

KLIMA, Edward S. *The Signs of Language*. Harvard University Press, 1979. CHOMSKY, Noam. *Knowledge of Language: Its Nature, Origin, and Use*. Greenwood Press, 1986.

DAMASIO, Hanna y DAMASIO, Antonio R. Lesion Analysis in Neuropsychology. Oxford University Press, 1989.

Damasio, A. R.; Damasio, H.; Tranel, D. y Brandt, J. P. «Neural Regionalization of Knowledge Access: Preliminary Evidence», en *Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology*, vol. LV: *The Brain*. Col. Spring Harbor Laboratory Press, 1990.

Damasio, A. R. «Aphasia», en *New England Journal of Medicine*, vol. 326, n.º 8, pp. 531-539; 20 de febrero de 1992.

FROMKIM, Victoria y RODMAN, Robert. Harcourt Brace Jovanovich College Publications. 1992.

#### **INTERVENCIONES**

#### Prof. Pérez Pérez

Enhorabuena por su magnífica disertación que nos ha hecho sobre el lenguaje. En primer lugar muchas gracias también por la mención que has hecho a Burgos que es mi tierra, que acabamos de inaugurar el Museo de Antropología en Burgos capital, perfectamente el descubrimiento del hioides hoy va a ser fundamental para según ellos el comenzar a explicar la anatomía posible del lenguaje. El lenguaje evidentemente tiene dos sedes fundamentales, una cerebral y otra bucal, el lenguaje cerebral es propio del ser humano, también muchos animales entienden por lenguaje cerebral, pero recordemos el caso de las psitácidas, que son como saben aves las cuales pue-

den hablar, v estas psitácidas se caracterizan en primer lugar porque en la base lingual tienen un dispositivo que lanza la lengua v que la mueve y por otra parte un diámetro bitemporal mayor que es el resto de las especies animales, las psitácidas son capaces de hablar, pero es un lenguaje bucal, es decir, articulan palabras, dicen frases, expresan diríamos ideas, e incluso vo he oído por ejemplo el aras arauca en América, que ha sido un animal que era capaz de repetir el himno nacional de un país completo, totalmente completo, pero era un lenguaje bucal, no era nada cerebral, es decir él no sabía lo que decía y tampoco quería saber lo que decía, de modo que hay dos cosas muy claras, el lenguaje cerebral propio del Homo sapiens, sobre todo del Homo viator, de este hombre que comienza a caminar y que se entiende con los demás y el lenguaje bucal que es propio de una anatomía especial de la cavidad bucal, diámetro bitemporal, como ocurre con la psitácidas, y que es un lenguaje diríamos completamente automático, sin expresión, sin connotaciones v sin consciencia, el animal no sabe lo que dice, pero lo dice v lo repite, porque efectivamente la memoria asociada al lenguaje es algo muy importante y sobre todo en estas especies. Enhorabuena y muchas gracias por esta magnífica información.

## Prof. Gracia Guillén

Muchas gracias. Yo quiero agradecer al Prof. Segovia que haya traído este tema que es tan infrecuente en esta Academia, yo creo que es la primera vez que oigo una ponencia sobre el lenguaje y con toda la complejidad y toda la actualidad que tiene el tema. El Prof. Segovia ha expuesto la actualidad que tiene desde el punto de vista anatómico, patológico, neurológico, etc. pero hay otra actualidad que quizá puede ser útil comentar como ampliación y es la actualidad que tiene por ejemplo en filosofía, toda la filosofía o casi toda la filosofía del siglo XX se caracteriza por ser una filosofía del lenguaje y eso tiene una enorme importancia, de tal manera que está cambiando conceptos básicos de la filosofía, por ejemplo en la filosofía occidental desde el tiempo de Platón, por tanto desde el origen de la filosofía occidental, la idea que ha imperado es que hay una cosa que son ideas y el lenguaje es la expresión de las ideas, por tanto las ideas son una especie de intuición, para Platón era una anamnesis, un recuerdo, habíamos estado en una época anterior, en un

mundo donde habíamos visto las ideas puras y entonces las recordábamos al ver las cosas y luego el lenguaje lo expresa, por tanto el lenguaje siempre es operativo, no interviene en el proceso de troquelado o acuñación de las ideas, esto es lo que en el siglo XX se ha puesto muy en cuestión, la tesis básica que hoy se mantiene en lingüística y desde luego en filosofía es que no hay ideas sin lenguaje. naturalmente sin lenguaje hay cosas, por ejemplo hay unos famosos versos de Virgilio en las Geórgicas, que el Prof. Laín Entralgo, uno de nuestros Académicos, y el Prof. Rof Carballo, otro de nuestros Académicos, comentaron mucho hace algunas décadas, el texto de Virgilio dice «incipe parve puer risu cognoscere matrem», comienza niño pequeño a conocer a tu madre por la risa, es decir es lo que podíamos llamar el lenguaje preverbal, porque es un fenómeno de conocimiento y lo que nunca se ha sabido porque no hay nadie que lo pueda decir excepto Virgilio y Virgilio se murió, es de qué risa está hablando Virgilio, si de la risa de la madre o de la risa del niño, es decir si el niño se ríe al reconocer en el rostro de la madre a la madre, o es la risa de la madre la que consigue identificar o hace que el niño identifique a la madre como madre, en fin, como eso no lo podemos saber se han dado las dos interpretaciones.

Hay un lenguaje o hay un modo de conocimiento que es preverbal pero hay un modo de conocimiento que el Prof. Segovia ha expuesto que es el verbal, y el conocimiento verbal es el conocimiento a base de conceptos. Pues el concepto, la tesis que hoy mantienen casi todos los lingüistas y desde luego ha revolucionado la filosofía y por tanto muchas cosas detrás de la filosofía, es que no hay concepto sin lenguaje. Esa gente que dice «yo me entiendo pero no lo sé decir», la tesis que cada vez está más clara es que no se entiende, es decir los conceptos los acuñamos los seres humanos, los acuñamos individual y culturalmente, por ejemplo ahora cuando compramos un ordenador nos dicen que la pantalla discrimina doce millones de colores, lo que está claro es que no tenemos doce millones de palabras para los colores, hay doce millones de conceptos para los colores, o hay tantas palabras como conceptos y tantos conceptos como palabras, la cosa es tan seria, me acuerdo que Zubiri contaba que el padre Arrupe, que fue general de los jesuitas y durante 30 años misionero en Japón antes de ser prepósito de la compañía de Jesús, el padre Arrupe tradujo a San Juan de la Cruz al japonés y parece ser que en japonés para sentimientos para los cuales en castellano tenemos una o dos palabras, ellos tienen quin-

ce, y que le decía el padre Arrupe la tremenda dificultad de saber cómo tenía que traducir al japonés ese sentimiento. La idea es que hay tantos conceptos como palabras y que cuando acuñamos palabras acuñamos conceptos y esto que en filosofía es muy importante porque ha obligado a cambiar toda la teoría del conocimiento, claro no tiene mucho que ver con lo que usted ha expuesto que son las bases genéticas, neurológicas y fisiológicas del cerebro pero es un comentario por si puede ser de alguna utilidad debatirlo. Muchas gracias y enhorabuena.

# Prof. García Sagredo

Yo quiero felicitarle y darle la enhorabuena por la gran capacidad de síntesis que ha demostrado para contar casi todo lo que se sabe del lenguaje, por no decir todo, en tan poco tiempo y tan brillantemente, realmente enhorabuena.

Me gustaría hacer un comentario sobre la genética y una pregunta «estúpida» pero bueno, de vez en cuando las preguntas «estúpidas» para bajar un poco a la tierra, no sé si pueden ser de interés o no. También me hubiera gustado discutir algo sobre los lingüistas pero el Prof. Gracia ha estado hablando de todo esto muy brillantemente también y evidentemente las dos grandes corrientes filosóficas de los lingüistas al final del siglo XX, entre Chomsky y Piaget, que casi nunca se pusieron de acuerdo, pero que de alguna forma enriquecen precisamente o nos traen la importancia que tiene el lenguaje.

Desde el punto de vista genético, como casi todas las funciones que son cognitivas siempre pensamos que son hereditarias y cada uno intenta arrimar el ascua a su sardina, pero a veces la verdad suele estar en los dos lados. A mi me gustar hablar de un ejemplo de unos gemelos, los gemelos sobre todo los gemelos que se han adoptado muy tempranamente y se han criado separados son un buen ejemplo de experimentación retrospectiva desde el punto de vista genético porque se puede discriminar muchas cosas. Hay una pareja de gemelos adoptados casi nada más nacer en Estados Unidos que han vivido uno en la costa Este y otro en la costa Oeste, nunca estuvieron en contacto pero una Universidad de la costa Este cuando empezó un estudio sobre gemelos les llamó para estudiarles y les propusieron participar en el estudio y les citaron a los dos

gemelos el mismo día y a la misma hora, aparecieron allí los dos, los dos iban vestidos exactamente igual, el mismo tipo de traje, el mismo color y les preguntaron cómo habían llegado, los dos habían llegado en coche, tenían el coche de la misma marca, mismo modelo, mismo color, los dos tenían perro, el perro era de la misma raza, el perro se llamaba exactamente igual, los dos habían puesto el mismo nombre al perro, o sea que claramente, los gemelos monocigóticos, los gemelos idénticos, tienen el 100% de genes iguales, por tanto esas reglas se cumplen, pero las profesiones eran distintas y eran distintas porque uno era capaz de hablar en público con una suma facilidad y en cambio era casi incapaz de expresarse por escrito, mientras que el otro si que era capaz de expresarse por escrito brillantemente y escribía libros, era su profesión pero en cambio era casi incapaz de hablar, era muy pobre en el lenguaje, por tanto ahí ya se ve que lógicamente la genética interviene en el lenguaje pero en determinadas actividades del lenguaje. Es verdad que justo hace nueve años cuando se descubre el gen FoxP2, pues se pensó que va habíamos descubierto prácticamente la clave de cómo la especie humana había llegado al lenguaje v además cómo se vio que era un gen que estaba conservado prácticamente en casi todas las especies, podía ser muy interesante sobre todo cuando era un cambio de cuatro aminoácidos nada más, prácticamente los que parece que de alguna forma habían facilitado el lenguaje y se pensó que además eso nos podría avudar mucho a empezar a estudiar a todos los trastornos del lenguaje, como son los autismos, como son dislexias, incluso algunas esquizofrenias, en ese sentido ha fallado bastante, pero en cambio si que nos ha ayudado a comprender determinadas cosas, sabemos que FoxP2, es como usted muy bien ha dicho, es un factor de trascripción que activa muchos otros genes evidentemente y ahí es donde está la clave, pero quizás la clave nos la puede dar de nuevo otra vez la evolución porque, y al que se refería precisamente la conferencia de esta mañana que es Carlos López Otín, que ha participado en un consorcio internacional para secuenciar el genoma de los pinzones y ahí es donde viene la clave del lenguaje. resulta que cuando secuencian el genoma de los pinzones, que son unas aves que aprenden, se comunican por el canto y además aprenden, no es un canto preestablecido sino están aprendiendo, no tiene nada que ver con el lenguaje humano pero de alguna forma podría servir, pues cuando secuencian el genoma de los pinzones el único genoma secuenciado de un ave, que puede ser algo parecida,

muy poco parecida pero algo parecida, el único que había para poder comparar era el del pollo, el pollo tiene una forma de piar v no aprende por supuesto es monocorde, entonces empezaron a estudiar donde estaban las diferencias y han encontrado grandes diferencias entre las que interviene este gen, el FoxP2, y precisamente se ve como justamente se activa cuando empieza el canto matutino y se va desactivando su expresión dos horas después de empezar el canto matutino, o sea que claramente tiene que ver pero cuando empiezan a estudiar arrays genómicos se dan cuenta que justo cuanto están cantando estas aves, que aprenden lógicamente, se están activando, se están expresando aproximadamente 800 genes, pero luego el genoma es muy parecido de las dos, ¿dónde está la diferencia?: en pequeños cambios intracromosómicos, es un poco lo que nos ha ocurrido en la evolución de los homínidos a los humanos, que ha habido pequeños cambios intercromosómicos, sencillamente cambios de lugar de posición de algunos genes, que entonces se han activado o se han inactivado con calendarios diferentes y probablemente eso es lo que puede haber propiciado esto, y curiosamente también este gen FoxP2 está en el cromosoma 7, si es verdad que está en los brazos largos, pero en el cromosoma 7 hay otra zona que es una zona de varios genes que cuando desaparece, se deleciona, produce un síndrome de genes continuos, que es el Síndrome de Williams. también conocido por algunos como el Síndrome de Mozart porque son unos individuos que tienen un gran retraso mental, tienen una gran habilidad para cantar, para reproducir música, tienen una gran capacidad de lenguaje, tienen una gran verborrea pero en cambio son casi incapaces de escribir, puesto que el área espacial la tienen disminuida, por tanto todavía nos queda bastante por aprender pero estamos en el camino, así que en ese sentido enhorabuena.

Luego la pregunta estúpida que quería hacer, sale un poco de este tema pero lógicamente ha dicho y está muy bien dicho que no ha habido evolución en el lenguaje pero sí dentro de la especie humana probablemente el lenguaje ha evolucionado, entonces ya con toda la experiencia de una consulta de dismorfología, observando muy bien los rasgos morfológicos de la cara de un individuo sabemos que la cara está modelada por su expresión anímica, siempre se dijo que el alma se refleja en la cara y es verdad, entonces el lenguaje es una de las funciones que está modelando la cara, y algo que yo he venido observando es que, no sé cual es primero y cual es segundo, es que por ejemplo los anglosajones, la pronunciación del idioma in-

glés, utilizan mucho consonantes labiodentales y empujan los dientes hacía fuera cuando se están produciendo las consonantes y normalmente tienen muchos problemas de ortodoncia con los dientes hacia fuera, por ejemplo los franceses utilizan vocales cerradas que obligan a tener una eversión o una protrusión de los labios, de alguna forma parece que el lenguaje puede estar modulando la facies o es precisamente la estructura de la cara la que puede estar modulando el lenguaje. Muchas gracias.

#### Prof. Casado de Frías

Quiero primero darle las gracias al Prof. Segovia por haber traído este tema que a mi me parece de un interés extraordinario. Me ha interesado enormemente, y la verdad yo sabía muy poco de antecedentes antropológicos sobre el desarrollo del lenguaje pero me ha interesado extraordinariamente los aspectos que ha comentado referentes a las alteraciones cerebrales y alteraciones genéticas como basamento del desarrollo del lenguaje, porque esto mismo es lo que se está viendo en los niños, y me levanto como pediatra con una cierta experiencia de niños con retrasos en el lenguaje y con problemas en el lenguaje, que hasta no hace mucho tiempo cuando venía un niño con un retraso del lenguaje o con un problema de lenguaje descartábamos que no fuera un oligofrénico, que no tuviese un defecto auditivo, que no fuese un autista, una serie de causas, etc., v si no encontrábamos ninguna explicación a aquello hablábamos de unas formas primitivas, idiopáticas, pues hoy día vamos conociendo que lleva razón lo que ha presentado el Prof. Segovia porque resulta que en la infancia en el momento actual empezamos a pensar que muchos de estos retrasos son de naturaleza genética y de naturaleza cerebral, lo mismo que el Sr. Labay, que probablemente lleva toda la razón cuando dice que estos son puntos capitales para el desarrollo del lenguaje, puedo decir por ejemplo la experiencia que vo tengo, corta, pero no literariamente lo conozco mejor el tema, los gemelos cuando son monocigóticos tienen un índice de concordancia en el retraso del lenguaje del orden del 90%, cuando son gemelos discordantes la coincidencia es sólo del 40%, pero además los niños que tienen retrasos en lenguaje, cuando uno interroga con detalle que es lo que ha sucedido en la familia, en el padre, en el abuelo, en los tíos, en los primos... resulta que existe un caso abundantísimo de situaciones similares que se han producido preceden480 Anales de la real

temente, es decir que existe familiaridad, indudablemente, en los problemas del lenguaje y que probablemente están muy en relación con lo que nos indicaba respecto de la genética porque el gen que nos ha referido es fundamental, pero en este momento empiezan va a escarbarse un poco en otros cromosomas y se han encontrado algunos genes también que parece que intervienen, digo parece, porque el tema creo que no está del todo sustanciado, en el cromosoma 1, en el cromosoma 3, en el cromosoma 6, es decir que existen perturbaciones génicas responsables de estos problemas a los que ahora me refiero y por último, en relación con las alteraciones cerebrales, me ha interesado enormemente las diapositivas que nos ha presentado porque existen ya publicaciones y ciertamente abundantes, donde cuando a niños con problemas de retraso del lenguaje se han hecho TAC y resonancia magnética con todo cuidado, se han encontrado en el gyrus angularis esas alteraciones que el Prof. Segovia nos venía señalando, en algunos casos no en todos pero sí con frecuencia. Se ha encontrado por ejemplo, es otro caso curiosísimo, aguí pediatras parece que solamente esta noche estoy vo, pero me gustaría decir quienes tuvieran experiencia de esto verán también v es muy curioso que muchos de los niños de retraso en el lenguaje tienen trastornos en la lateralidad, son niños ambidiestros con frecuencia, son niños zurdos con frecuencia. La interpretación es difícil, parece que hay quien la ha interpretado así, que existen dos hemicerebros que funcionan prácticamente con igual potencia v aquel que debe llevar el mando sobre el desarrollo del lenguaje se encuentra interferido por el otro, hay un una gran potencia y se acaba produciendo un retraso. A mi me ha parecido extraordinariamente importante lo que nos ha señalado y especialmente porque creo que por ahí va el camino, muchos de los niños con retrasos del lenguaje tienen alteraciones a nivel de su cerebro v otros alteraciones genéticas, a lo mejor las dos cosas en el futuro se reunirán en un único acontecimiento, alteraciones génicas que promuevan alteraciones neurológicas. Le felicito de nuevo y le agradezco porque me ha parecido una bellísima intervención, muchas gracias.

#### Prof. Poch Broto

Solamente felicitar al conferenciante por la brillantez con la que ha expuesto el tema y sobre todo por la oportunidad. Evidentemente es un tema apasionante, se ha dicho aquí, es uno de los grandes temas de la filosofía del siglo XX pero también de las neurociencias, eso es evidente y también de la genética. Yo solamente quiero señalar un hecho, abundando un poco en lo que ha dicho Casado, que está en relación fundamentalmente con los procesos de neuroplasticidad, efectivamente la adquisición del lenguaje digamos que se pudiera adaptar a esa gramática universal de Chomsky, probablemente es un proceso que dura casi ciento cincuenta mil años de proceso evolutivo, es decir desde que aparece el hombre morfológicamente moderno hasta que aparece el hombre culturalmente moderno donde empiezan a aparecer los primeros vestigios de actividad simbólica, pero esto que tarde ciento cincuenta mil años en adquirirse resulta que es un mecanismo extraordinariamente frágil desde el punto de visto neurológico, de tal manera que la adquisición del lenguaje en un ser humano realmente corresponde a una pequeña ventana dentro de lo que es su vida, es decir cuando el niño por ejemplo, que hacía referencia Enrique Casado, se queda sordo entre los dos y los cuatros años jamás vuelve a hablar, es decir esa es la fase crítica en la cual es posible aprender a hablar, es decir es la fase de gran plasticidad cerebral y cuando el niño se queda sordo antes de los seis años pierde la memoria auditiva y pierde la capacidad de lenguaie, esto significa que es un proceso extraordinariamente complejo dependiendo de muchísimos genes pero es curioso la fragilidad, es el único comentario que yo quería hacer al respecto. Muchas gracias otra vez.

# NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LAS MALFORMACIONES VASCULARES CEREBRALES COMPLEJAS

# NEW THERAPEUTICAL APPROACH OF THE COM-PLEX CEREBRAL VASCULAR MALFORMATIONS

Por el Ilmo. Sr. D. Gregorio Rodríguez Boto

Académico Correspondiente

#### Resumen

El objetivo terapéutico final de las malformaciones vasculares cerebrales ha de ser su extirpación completa o su exclusión vascular total. Hasta la fecha, las malformaciones vasculares cerebrales denominadas *complejas* (grados III, IV y V de la clasificación de Spetzler & Martin) no tenían un tratamiento bien definido. Hoy en día, gracias a un abordaje multidisciplinar mediante diversas sesiones de embolización con Onyx® y posterior tratamiento quirúrgico, se pueden «erradicar» y por tanto, «curar» estas lesiones de forma definitiva y sin demora alguna. Siguiendo esta estrategia, les presento nuestra experiencia al respecto en el «Hospital Clínico San Carlos» de Madrid.

#### Abstract

The final therapeutical target of the cerebral vascular malformations has to be its complete resection or its entire vascular exclusion. To date, the cerebral vascular malformations named *complex* (grades III, IV and V of the Spetzler & Martin classification) did not have a well-defined treatment. Nowadays, thanks to a multidisciplinary approach by means of several sessions of embolization with Onyx® and later surgical treatment, these lesions can be «eradicated» and therefore, «cured» in a definitive way and without any delay. Following this strategy, our experience on this matter in the «Hospital Clínico San Carlos» of Madrid is presented.

Las malformaciones o fístulas arteriovenosas (MAV) cerebrales, también llamadas angiomas, son comunicaciones anormales entre un territorio arterial y uno venoso, en el interior del parénquima cerebral. En concreto, la característica principal de las mismas es el fallo en el desarrollo del lecho capilar entre arterias y venas, perpetuando de esta forma las primitivas y embrionarias comunicaciones arteriovenosas. Siendo así las cosas, se va a producir un aumento de presión y de flujo en las arterias (aferentes), lo que causará un agrandamiento y tortuosidad progresiva de las mismas. Como consecuencia de ello, la nueva situación hemodinámica va a condicionar un aumento de los drenajes venosos y una dilatación de los mismos. Todo ello, supondrá una redistribución del flujo sanguíneo cerebral.

De forma global, entre el 85-90% de las MAVs son *piales* o puramente *cerebrales*, mientras que el 10-15% restante asientan en una duramadre craneal, denominándose por tanto, *durales*.

#### MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS PIALES O CEREBRALES

# Aspectos generales

Se estima que su incidencia es de 1 caso / 100.000 habitantes / año y su prevalencia del 0,1% de la población. De forma general, puede decirse que son responsables de aproximadamente el 1-8% de los accidentes cerebrovasculares. Su origen es congénito y en realidad, son hamartomas, por lo que el término «angioma» es etimológicamente incorrecto. Como ya se ha mencionado previamente, son «masas» anormales de arterias y venas, de diferentes tamaños, formando macroscópicamente ovillos vasculares. De forma consistente, las venas son de mayor tamaño que las arterias ya que la debilidad de las paredes de aquéllas frente a la de las arterias permite que la presión y el flujo sanguíneo las dilate más. Histológicamente, no existe lecho capilar entre arterias y venas, aspecto éste que las define. Además, aunque puede verse parénquima cerebral entremezclado entre las arterias y las venas de la MAV, en el propio interior del nidus arteriovenoso no hay, por definición, tejido cerebral.

#### Cuadro clínico

La historia natural de las MAVs cerebrales es «relativamente» benigna, al menos inicialmente. Característicamente afecta a gente

joven y de hecho, los síntomas aparecen antes de los 30 años en dos terceras partes de los pacientes. El cuadro clínico viene dado por alguna o varias de las siguientes circunstancias fisiopatológicas:

- Efecto de masa.
- Robo vascular (isquemia cerebral).
- Rotura (hemorragia cerebral).

Lo más frecuente es que los pacientes con MAVs cerebrales presenten *crisis epilépticas*. Aproximadamente, ocurren en el 30-70% de los casos. Además, ésta es la forma de presentación o manifestación de la enfermedad en el 40% de los sujetos.

El 10-20% de los pacientes se verán afectos de hemorragia cerebral, la cual es la primera manifestación de la enfermedad en el 20-30% de los casos. Habitualmente esta hemorragia es intraparenquimatosa (2/3) v más raramente, subaracnoidea (1/3). La hemorragia cerebral causada por la rotura de una MAV cerebral es menos grave que la causada por rotura aneurismática porque aquélla se rompe en el sector venoso mientras ésta lo hace en el arterial. Como el sangrado subaracnoideo ocurre raramente, el vasoespasmo cerebral es menos frecuente que en la hemorragia subaracnoidea debida a rotura de aneurisma cerebral. En cualquier caso, el paciente puede aquejar cefalea brusca, síndrome neurológico focal, rigidez nucal y posible deterioro neurológico hasta el coma o la muerte, dependiendo del tamaño y la localización de dicho sangrado. Aproximadamente, se estima que el riesgo de hemorragia de una MAV cerebral es del 2-4% anual pero una vez que una MAV cerebral ha sangrado, el riesgo de resangrar se eleva al 6-20% anual. Las MAVs de tamaño pequeño tienen, curiosamente, más riesgo de sangrar, probablemente porque soportan mayor presión en su interior.

Otras manifestaciones clínicas se deben al efecto de masa y/o al robo vascular que produce la MAV, entre las que cabe mencionar la *cefalea* o el *déficit neurológico progresivo* (motor, sensitivo, visual,...). Este cuadro clínico es propio de las MAVs de gran volumen.

# Diagnóstico

Para el diagnóstico de las MAVs cerebrales son útiles la TC craneal con contraste (permite ver el nidus y las venas de drenaje), la RM cerebral (identifica y localiza perfectamente el nidus) y la an-

gio-TC o la angio-RM. Sin embargo, el patrón oro del diagnóstico de las MAVs cerebrales sigue siendo la *angiografía cerebral*, la cual permite identificar y caracterizar además del nidus, los aportes arteriales y el drenaje venoso.

#### Clasificación

Para las MAVs cerebrales empleamos la *clasificación de Spetzler & Martin*, de 1986, la cual permite estimar el riesgo quirúrgico de las mismas (1). Tiene tres apartados: tamaño del nidus, localización de la MAV y forma del drenaje venoso (Tabla 1). De tal manera, que hay MAVs cerebrales de *grado I, II, III, IV y V*, que se corresponden con 1, 2, 3, 4 ó 5 puntos de dicha clasificación, respectivamente. Spetzler & Martin añadieron un grado más, el grado VI, para aquellas MAVs cerebrales inoperables y por extensión, intratables. Nosotros, de forma arbitraria, hemos definido y llamamos MAVs cerebrales *complejas* a las de grado III, IV y V, es decir, las que suman 3, 4 ó 5 puntos, respectivamente (2).

TABLA 1

Clasificación de Spetzler & Martin de las malformaciones vasculares cerebrales

Characteristic	Number Points Assigned
Size of lesion:	
Small (<3 cm.)	1 Point
Medium (3-6 cm.)	2 Points
Large (>6 cm.)	3 Points
Location:	
Non-eloquent site	0 Points
Eloquent site*	1 Point
Pattern of venous drainage:	
Superficial only	0 Points
Any deep	1 Point

<sup>\*</sup> Sensorimotor, language, or visual cortex, hypothalamus or thalamus; internal capsule; brain stem; cerebellar penducles; or cerebellar nuclei.

Based on Spetzeler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J. Neurosurg, 1986 Oct; 65(4):476-83.

Junto a esta clasificación, existen modificaciones de la misma, como la de Lawton o la de De Oliveira, que hacen hincapié en el hecho de que las MAVs cerebrales grado III de Spetzler & Martin son un cajón de sastre en el que hay tanto malformaciones sencillas de operar y tratar, remedando las de grado I y II, y otras, por el contrario, extremadamente complejas asemejándose a las de grado IV y V (3). De forma arbitraria, nosotros hemos separado estas MAVs grado III en IIIa (las que tienen un nidus menor a 4 cms. de diámetro) y en IIIb (las que tienen un nidus de 4 cms. o superior), ya que entendemos que estas últimas presentan volúmenes claramente por encima de los 20 ml. lo que las confiere dificultades quirúrgicas evidentes, propias de las de grado IV y V, tal y como describen Pasqualin et al. (2).

#### **Tratamiento**

El objetivo terapéutico final de las malformaciones vasculares cerebrales ha de ser su extirpación completa o su exclusión vascular total. Mientras ésta no se consiga, el paciente no está curado y de hecho, cualquier resto nidal por pequeño que sea, supone e implica mantener los mismos riesgos hemorrágicos que la malformación «madre» de la que procede.

De forma esquemática, puede decirse que los grados I y II son subsidiarios de tratamiento con embolización y/o cirugía, especialmente las MAVs que han sangrado. Si no han sangrado o son inaccesibles quirúrgicamente, y su nidus mide < 3 cms. de diámetro, puede considerarse la *radiocirugía* teniendo en cuenta que la oclusión vascular completa se demora 1 ó 2 años y hasta entonces persiste el mismo riesgo hemorrágico.

El problema es qué hacer con las MAVs cerebrales de grados III, IV y V, es decir, las complejas. Hasta este momento, la cirugía de las mismas conllevaba alta morbi-mortalidad hasta el punto de haber sido abandonada en el pasado. Con el descubrimiento de los primeros materiales de embolización fue posible «curar» algunos de estos pacientes, combinando el tratamiento embolizador con el quirúrgico. Sin embargo, ha sido con la llegada del Onyx® lo que ha revolucionado el tratamiento embolizador de las mismas, permitiendo así que la cirugía posterior pueda realizarse con unos riesgos quirúrgicos «aceptables».

#### **Embolización**

Para la embolización de las MAVs cerebrales se han empleado y se emplean las siguientes sustancias:

- Partículas de polivinil alcohol.
- Agentes embólicos líquidos adhesivos: Histoacryl®, Glubran ®.
- Agentes embólicos líquidos no adhesivos: Onyx®

El *líquido Onyx*® es una mezcla de un copolímero de «ethylene vinyl alcohol» disuelto en «dimethyl sulfoxide», mezcla a la que se añade tantalio micronizado en polvo para permitir la visualización fluoroscópica. El líquido Onyx® se solidifica a través de un proceso de precipitación, el cual comienza inmediatamente al entrar en contacto con cualquier solución acuosa (sangre, fluidos corporales, solución salina o agua). Para su infusión, el Onyx® se libera a través de un microcatéter, selectivamente ubicado en un pedículo de la MAV, a una velocidad de 0,16 ml/min. El acceso vascular se realiza mediante abordaje femoral a través de la técnica de Seldinger. Además, se utilizan 5000-7000 unidades de heparina al inicio del procedimiento.

En la última década, el Onyx® se ha ido afianzando para el tratamiento embolizador de las MAVs cerebrales (4). Lo que le confiere importancia revolucionaria a este agente embólico líquido es que no tiene propiedades adhesivas, permitiendo que difunda y precipite en el interior del nidus de forma «controlada». Entre sus escasas contraindicaciones cabe mencionar que no ha de emplearse en prematuros (< 1.500 gr) y en pacientes con insuficiencia hepática.

# NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LAS MALFORMACIONES VASCULARES CEREBRALES COMPLEJAS. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID

Desde Enero de 2009 a Abril de 2010, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid se han tratado un total de 11 pacientes con malformaciones vasculares cerebrales complejas (grados III, IV y V de la clasificación de Spetzler & Martin) mediante embolización con Onyx® en diversas sesiones y cirugía posterior (Tabla 2). La experiencia previa internacional siguiendo esta estrategia es todavía escasa (5, 6). De forma independiente, 3 pacientes fueron curados sólo con embolización y 4 pacientes sólo con cirugía.

El rango de edad osciló entre los 23 y los 59 años con una media de 36.5 años. Siete de los 11 pacientes fueron varones. La presentación clínica de las MAVs fue por crisis en 5 casos, por hemorragia cerebral en 4 pacientes y por cefalea en los 2 restantes. Un paciente presentó una puntuación en la Glasgow Coma Scale de 10 puntos (el resto puntuaron 15 en dicha escala). Tres MAVs se ubicaron en el lóbulo frontal, otras 3 lo hicieron en el temporal, 2 en la región silviana. 1 en el lóbulo parietal, otra en el occipital, y finalmente. 1 en la región insular. Dos MAVs se consideraron de grado V en la clasificación de Spetzler & Martin, 2 de grado IV, 4 de grado IIIb y 3 de grado IIIa. El nidus de mayor diámetro fue de 7,5 cms. y el de menor tamaño, de 2 cms., con una media de 4.5 cms. El número de sesiones de embolización osciló entre 1 y 5, con una media de 3.1. Existe una correlación entre el tamaño del nidus v el número de sesiones de embolización (a mayor tamaño de nidus, más número de sesiones de embolización). Un paciente había recibido radiocirugía en otro Centro y otro paciente había sido operado en otro Hospital, ambos previamente a ser tratados en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El número de concentrados de hematíes que requirieron los pacientes en la intervención quirúrgica osciló entre ninguno y 14, con una media de 2,75 concentrados por intervención quirúrgica. Cabe destacar aquí cómo el paciente número 4. requirió 5 concentrados en la primera cirugía (6 cms. de tamaño de nidus) y 14 en la segunda intervención quirúrgica (1.5 cms. de nidus). Salvo 1 paciente, todos los demás tienen una resección completa de su MAV cerebral. Este paciente con un resto de nidus postquirúrgico se ha tratado con radiocirugía. Todos los pacientes, excepto 1 (el paciente número 4, que presenta discapacidad moderada), se encuentran neurológicamente igual o mejor que cuando comenzaron el tratamiento de su MAV cerebral en nuestro Centro, valorados según la Glasgow Outcome Scale.

490 Anales de la real

TABLA 2

Pacientes tratados en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid de malformaciones vasculares cerebrales complejas mediante embolización con Onyx® y posterior cirugía

Pacientes	Edad	Sexo	Clínica	GCS	Loc.	Grado	Татаñо	Nº emb.	[] hema.	Resección	GOS
1	30	V	Hemorr.	10	Parie.	IIIb	5 cms.	3	0	Total	5
2	28	V	Crisis	15	Tem.	IIIb	5 cms.	4	5	Total	5
3	59	V	Crisis	15	Fron.	IIIb	4 cms.	3	0	Total	5
4	23	V	Crisis	15	Insul.	V	7,5 cms.	5 + RC	5 + 14	Resto/Total	4
5	36	v	Hemorr.	15	Fron.	IIIa	3 cms.	1 + CX	0	Total	5
6	38	v	Crisis	15	Fron.	IIIb	4 cms.	2	2	Resto	5
7	37	М	Cefalea	15	Tem.	IV	4 cms.	4	1	Total	5
8	43	М	Cefalea	15	Silv.	IIIa	2 cms.	1	1	Total	5
9	40	v	Crisis	15	Tem.	V	6,5 cms.	5	5	Total	5
10	37	М	Hemorr.	15	Silv.	IIIa	3,5 cms.	2	0	Total	5
11	31	М	Hemorr.	15	Occ.	IV	5 cms.	4	0	Total	5

GCS: Glasgow Coma Scale; Loc.: localización; Nº emb.: número de sesiones de embolización; [] hema.: concentrados de hematíes. GOS: Glasgow Outcome Scale.

# Complicaciones

En el apartado de complicaciones, caben destacar las debidas propiamente al procedimiento embolizador (un caso de microcatéter «pegado» o «atrapado» que hubo que rescatar en la cirugía y algunas crisis epilépticas postembolización sin mayor repercusión neurológica) pero sobre todo quiero hacer hincapié en una complicación quirúrgica muy particular. Un paciente de nuestra serie desarrolló lo que se conoce como síndrome del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal, ya descrito en 1978 por el grupo de Spetzler (7). El síndrome consiste en un fallo de autorregulación cerebral, en una rotura de la barrera hematoencefálica, que se manifiesta en los casos más graves como sucedió en el segundo procedimiento quirúrgico de nuestro paciente número 4, de forma intraoperatoria, con hemorragia incontrolable del parénquima cerebral e hinchazón cerebral masiva, hasta el punto de tener que realizar una craniectomía descompresiva, colocar sendos catéteres ventriculares para con-

trol de la hipertensión intracraneal e iniciar inmediatamente medidas antiedema cerebral (coma barbitúrico intraoperatorio) (8). Aunque el paciente no falleció, presenta un empeoramiento neurológico respecto a su situación previa debido a este síndrome (Tabla 2). En realidad, lo que ocurre en este cuadro dramático es que el parénquima cerebral, acostumbrado a recibir un flujo sanguíneo limitado ya que gran parte del mismo es robado por la MAV, queda «sorprendido» por una avalancha de sangre para la que no estaba preparado tras la resección de la MAV y cierre, por tanto, del «shunt» arteriovenoso. La respuesta de los vasos cerebrales, especialmente los que no participaban en la MAV, es a contraerse para evitar ese aluvión de sangre intracerebral, en una respuesta fisiológica propia de la autorregulación cerebral. Sin embargo, los pequeños vasos que rodean la zona de resección quirúrgica, quedan «vasoparalizados», por este fallo de autorregulación cerebral (9, 10, 11). Aunque en su día se dijo que este síndrome afectaba principalmente a la cirugía de las MAVs cerebrales de mayor tamaño, nosotros lo hemos podido sufrir con un resto de nidus de apenas 1,5 cm. de diámetro mayor, como le sucedió a nuestro paciente número 4 (Tabla 2).

#### **CONCLUSIONES**

- Es fundamental el abordaje multidisciplinar para conseguir el éxito terapéutico. En este sentido quiero agradecer el esfuerzo y dedicación a todos los que han participado en el tratamiento de estos pacientes en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.
- Han de utilizarse diversas sesiones de embolización con Onyx® y posterior cirugía de la malformación vascular cerebral con el fin de «erradicarla» por completo y sin demora alguna.
- No están protocolizados los tiempos de espera entre cada sesión de embolización y tampoco el que media entre la última de aquéllas y el procedimiento quirúrgico (individualizar para cada paciente).
- Existen aún limitaciones a esta estrategia terapéutica inherentes al síndrome del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal (fallo de autorregulación cerebral).

He dicho.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Spetzler, R. F.; Martin, N. A. «A proposed grading system for arteriovenous malformations». *J. Neurosurg*, 1986; 65:476-83.

- 2. PASQUALIN, A.; BARONE, G.; CIOFFI, F.; ROSTA, L.; SCIENZA, R.; DA PIAN, R. «The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations». *Neurosurgery*, 1991; 28:370-9.
- 3. LAWTON, M. T.; UCSF Brain Arteriovenous Malformation Study Project. «Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale». *Neurosurgery*, 2003; 52:740-9.
- JAHAN, R.; MURAYAMA, Y.; GOBIN, Y. P.; DUCKWILER, G. R.; VINTERS, H. V. VIÑUELA, F. «Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients». *Neurosurgery*, 2001; 48:984-97.
- 5. Weber, W.; Kis, B.; Siekmann, R.; Jans, P.; Laumer, R.; Kühne, D. «Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx». *Neurosurgery*, 2007; 61:244-54.
- 6. Natarajan, S. K.; Ghodke, B.; Britz, G. W.; Born, D. E.; Sekhar, L. N. «Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with onyx: single-center experience and technical nuances». *Neurosurgery*, 2008; 62:1213-26.
- 7. Spetzler, R. F.; Wilson, C. B.; Weinstein, P.; Mehdorn, M.; Townsend, J.; Telles, D. «Normal perfusion pressure breakthrough theory». *Clin. Neurosurg*, 1978; 25:651-72.
- 8. Day, A. L.; Friedman, W. A.; Sypert, G. W.; Mickle, J. P. «Successful treatment of the normal perfusion pressure breakthrough syndrome». *Neurosurgery*, 1982; 11:625-30.
- 9. AL-RODHAN, N. R.; SUNDT, T. M. JR.; PIEPGRAS, D. G.; NICHOLS, D. A.; RÜFENACHT, D.; STEVENS, L. N. «Occlusive hyperemia: a theory for the hemodynamic complications following resection of intracerebral arteriovenous malformations». *J. Neurosurg*, 1993; 78:165-75.
- 10. AWAD, I. A.; MAGDINEC, M.; SCHUBERT, A. «Intracranial hypertension after resection of cerebral arteriovenous malformations. Predisposing factors and management strategy». *Stroke*, 1994; 25:611-20.
- 11. Ogasawara, K.; Yoshida, K.; Otawara, Y.; Kobayashi, M.; Yasuda, S.; Ogawa, A. «Cerebral blood flow imaging in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough». *Surg. Neurol.*, 2001; 56:380-4.

#### INTERVENCIONES

#### **Prof. Seoane Prado**

Muchas gracias Sr. Presidente. Muchas gracias al ponente por la presentación rápida, pero sistemática y clara que nos ha hecho de un asunto evidentemente complicado. Dos cositas, la primera en

relación con la mención química de los productos empleados, efectivamente son alfa cianoacrilatos, lo que ocurre que mientras el adhesivo convencional son alfa cianocrilatos de metilo en los quirúrgicos suele ser de etilo o incluso de butilo con cadenas acrílicas más largas, con lo cual reduce la volatilidad y la formación de vapores agresivos, pero la química es efectivamente la misma, es una polimerización anionica que ocurre en contacto con el agua o con los fluidos biológicos.

Respecto a la otra alternativa, ¿se observa en el uso del tántalo algún riesgo de migración después de que se ha producido la precipitación? y en su caso, ¿algún efecto tóxico a largo plazo o medio plazo que se pueda producir o no hay ninguna observación en este sentido?

Y las otras dos preguntas son de carácter de lego quirúrgico, no de química ni de productos propiamente. La primera es ¿cómo se hace el abordaje del catéter para llegar a lugares posiblemente muy tortuosos y alcanzar con precisión y localizar con precisión el lugar en el que el catéter tiene que descargar el producto embolizante? Y la segunda pregunta es ¿cómo se garantiza, supongo que esto es obvio para un neurocirujano, pero cómo se garantiza que la extracción de la masa bascular embolizada no produce ninguna lesión en el entorno, en particular en los casos en que están próximos dentro del lenguaje o algún otro centro importante?, lo cual me lleva a la última pregunta ¿es posible conservar la masa embolicada sin resecarla quirúrgicamente, o no se puede dejar la masa embolicada en cerebro a diferencia de lo que ocurre en la embolización de un varicocele, o de una safena, o de una arteria o de una vena menos importante en el organismo? Muchas gracias.

#### PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias. De nuevo en el día de hoy hemos asistido a dos conferencias dentro del campo cerebral. Una del Prof. Segovia llena de reflexiones relacionadas con el lenguaje. Son duda el lenguaje es el gran poder del ser humano o uno de los grandes poderes. Ha hecho interesantes observaciones tanto anatómicas como funcionales sobre el desarrollo de las estructuras con él relacionadas, incidiendo el el desarrollo del ser humano y la influencia de la genética.

Yo, que no soy experto en el tema, solamente quiero hacer, más que una reflexión, es contar una anécdota que a mi realmente me impactó. Se trataba de un caso nuestro visto en el Servicio de Aparato Digestivo en el Hospital Clínico de San Carlos de un paciente con un carcinoma gástrico que tenía una sola metástasis cerebral. Este paciente se le sometió a una cirugía en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos siendo operado por el Dr. Saldaña. A mi me impresionó mucho porque este era un paciente que era español, trabajaba en México en una multinacional americana y hablaba correctamente inglés. Antes de la intervención el Dr. Saldaña le preguntó que «llegado el momento de decidir qué idioma le dejaba para poder utilizar sin problemas, si el inglés o el español, que preferiría». Este hecho no solo me sorprendió sino que me impresionó. Le pedí al Dr. Saldaña que me explicara que quería decir.

Entonces él me explicó cómo se va generando el aprendizaje en las áreas del lenguaje, poco a poco un área para nuestro idioma nativo, y si nosotros somos capaces de aprender otro idioma, imaginemos que es el español y el inglés, desde el nacimiento, prácticamente se unen en el mismo área el inglés y el español. Es decir están en el mismo área, pero si nosotros aprendemos, como en el caso del Prof. Segovia, que primero aprendió el alemán y posteriormente el inglés, pues se añadirían como una especie de globo complementario al área central donde está primero el castellano. Este caso todavía me impresionó más, porque al paciente se le opera, el paciente decide que se quiere quedar con el castellano, primero porque se va a jubilar y realmente no me va a hacer falta el inglés. Cuando al paciente se le opera, al paciente se le despierta una vez que se ha abierto el cráneo, y una vez que el paciente está despierto en la mesa quirúrgica con la cabeza abierta se le estimulan dife-

rentes áreas y finalmente se ve el área concreta donde uno tiene que hacer la exéresis, en este caso de la metástasis. El paciente se operó, salió muy bien, y lo impresionante fue que cuando este paciente se despertó el primer médico que habló con él, él le respondió en inglés, no le respondió en castellano, posteriormente después de un periodo de 48 ó 72 horas en el que él contestaba aleatoriamente en español o en inglés, finalmente ya empezó a contestar en castellano. Esta anécdota, o caso vivido por mí, es no solamente curiosa para el profano en la materia, sino que de alguna forma nos explica cómo esta evolución del lenguaje y su aprendizaje es imparable a lo largo de toda la vida. En este sentido las observaciones del Prof. Poch son muy interesantes como ha podido comprobar.

Al Dr. Boto, como a sus compañeros de los últimos días, queremos darle la bienvenida a la Academia. Que sepa que es muy bien recibido y que confiamos en que sus magníficas exposiciones, como la de hoy, serán atendidas y que estaremos deseosos que nos traigas estas innovaciones como la de hoy. También le deseamos que tenga una vida larga y muy feliz dentro de la Academia. Nos ha traído un tema verdaderamente interesante e inquietante por su continua evolución. Hace escasamente dos meses, algunos Académicos asistieron aquí a una Sesión que organizó la Academia con la Fundación Tecnología y Salud precisamente sobre neuroradiología. Se expuso cuanto se está trabajando en este campo y las modernas aportaciones en neurorradiología. El Dr. Boto nos ha expuesto el tratamiento de diferentes malformaciones arteriovenosas y su posible abordaje quirúrgico. Ha sido una conferencia de gran interés que conjuntamente con las aportaciones anteriores en dicho encuentro, nos pone de manifiesto como estén importantes alternativas en estas situaciones, tanto por vía quirúrgica como mediante la neuronavegación y la embolización de esta lesiones.

Muchas gracias Dr. Boto, enhorabuena, y esperamos que su trabajo dentro de la Academia se extienda en el futuro con nuevas aportaciones. Muchas gracias a todos cuantos han intervenido. Se levanta la Sesión.

### XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE MAYO DE 2010

# PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR. D. JOAQUÍN POCH BROTO

# MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA EN NIÑOS CON DOLOR CRÓNICO: ¿TIENE ALGUNA UTILIDAD CLÍNICA?

# MEASURING QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH CHRONIC PAIN: HAS IT ANY CLINICAL ADVANTAGE?

Por el Ilmo. Sr. D. Francisco Reinoso Barbero

Académico Correspondiente

#### Resumen

En los últimos años se ha incrementado el interés por estudiar a la calidad de vida del paciente como posible objetivo diana de la labor asistencial. Actualmente se considera que no es suficiente aumentar la supervivencia con nuestras intervenciones terapéuticas si no que además esta supervivencia debe ser «de calidad». Numerosas escalas encaminadas a la medición de la calidad de vida han sido diseñadas para ensayos clínicos y se han incorporado a la práctica clínica. En el campo del dolor crónico la medición y monitorización de este parámetro puede ser fundamental, ya que la supervivencia del paciente parece asegurada, e importa más medir el grado obtenido de mejora en su salud.

La calidad de vida relacionada con la salud en niños también se puede medir con escalas específicas bien seleccionadas. Existe información suficiente que relaciona el deterioro en la calidad de vida con el dolor crónico infantil. Esta relación puede ser especialmente útil en niños en su etapa preverbal confiriendo a su empleo de numerosas utilidades clínicas.

#### **Abstract**

Lately, interest in studying quality of life as a possible target aim in clinical practice has been encouraged. Currently, increasing survival with a therapeutic treatment cannot be considered valid unless the quality of that survival is also improved. Several scales and different tools for measuring quality of life have been development for research in clinical assays and then incorporated in clinical practice. In fact, in patients with chronic pain, it would seem to be more important to measure these factors, rather than measuring their survival.

Health related quality of life in children can be measured with specific and well selected scales. Abundant reports relate chronic pain in children with a progressive loss of quality of life. This relationship between pain and quality of life can be used in preverbal children to evaluate pain and so these scales could offer several clinical advantages.

#### 1. INTRODUCCIÓN

Los objetivos asistenciales están evolucionando a lo largo de la última década: ya no basta con que nuestros tratamientos sean eficaces (básicamente curar a nuestros pacientes), si no que además se pretende que sean efectivos (que se puedan llevar a la práctica diaria), eficientes (que produzcan el mayor beneficio con el menor coste económico) y que además sean realmente útiles para los pacientes (que los pacientes se muestren realmente satisfechos con el tratamiento). Con este enfoque las acciones terapéuticas ya no se medirán meramente como un aumento de la supervivencia de los pacientes, sino que además deberán medir la calidad de vida de esta mayor supervivencia: «no basta con añadir años a la vida si no que tenemos que empeñarnos en añadir vida a los años».

# 2. DEFINICIÓN DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La calidad de vida, para poder ser evaluada, debe reconocerse en su concepto multidimensional, que incluye el estilo de vida, la vivienda, la satisfacción en el colegio y en el empleo, así como la situación económica. Consiste en la sensación de bienestar experimentada, resultado de la suma de sensaciones subjetivas y personales de «sentirse bien» (1). Varios años atrás, la Organización Mundial de la Salud declaró que «la salud no es meramente la ausencia de en-

fermedad, sino un estado de bienestar físico, mental y social completo», que incluye no solo un bienestar psíquico, sino una interacción positiva entre los individuos y su entorno.

En el área de la medicina, el enfoque de calidad de vida se limita a la salud (HRQL: Health Related Quality of Life), principalmente ligado a la propia enfermedad o a los efectos del tratamiento y consta de al menos dos aspectos: el holístico, o reportado por el médico, y el subjetivo, o reportado por el paciente. Según la Organización Mundial de la Salud (WHO), el aspecto holístico está representado por la disfunción secundaria a una alteración biológica, la discapacidad o la conducta secundarias a dicha disfunción y por la calidad de vida relacionada con la salud. La calidad de vida subjetiva mide esencialmente el estado de bienestar.

La evaluación de la calidad de vida ha pasado a ser de gran importancia en la interfase entre la psiquiatría infantil y la pediatría, aunque no haya hasta el momento una definición conservadora y satisfactoria de la calidad de vida en la niñez, debido fundamentalmente a las dificultades añadidas en pacientes en continua evolución y desarrollo con cambios importantes en su aspecto holístico (lo que puede ser indicador de una adecuada calidad de vida en un lactante puede no serlo en un niño pre-escolar). Además la valoración del componente subjetivo se ve seriamente dificultada en los niños más pequeños, especialmente en los que todavía no hablan.

# 3. INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE CALIDAD DE VIDA DES-CRITOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La alternativa más considerada en la actualidad para la evaluación multidimensional de niños portadores de entidades clínicas de evolución crónica, ha sido el abordaje de calidad de vida de esos individuos, siendo para algunos autores el factor central que la determina, la sensación subjetiva de bienestar.

Hay diversos estudios en la literatura médica que evalúan la calidad de vida de niños crónicamente enfermos, aunque partiendo de la suposición de una relación directa con la competencia de la realización de pruebas de desempeño, como es el VABS (2), o que infieren en la calidad de vida del niño, basándose en informaciones que proviene de la opinión de los padres respecto a su funcionamiento global (CGAS) (3). Si se acepta como entidad, debe reconocerse

que existen maneras de cuantificar la calidad de vida. Una aproximación válida para la medición de la calidad de vida y para la cuantificación de los problemas de salud son los cuestionarios. Pero, puesto que la calidad de vida incluye la evaluación de elementos subjetivos, y componentes que no pueden ser observados directamente, se requiere un método consistente para recoger la información del niño. Los cuestionarios contienen un grupo de preguntas y cada pregunta representa una variable que aporta un peso específico a una calificación global para un factor o dominio. Finalmente, se asume un valor verdadero de la calidad de vida, que puede medirse indirectamente por medio de las puntuaciones obtenidas a las diferentes preguntas incluidas en los cuestionarios.

Existen múltiples herramientas, que han sido diseñadas para evaluar las dimensiones que integran las mediciones de salud y de calidad de vida y que se muestran en la tabla 1. Todas ellas han sido recientemente analizadas y comparadas en el contexto de su uso en pacientes con dolor crónico (4):

- PPS o Play-Performance Scale (5): supone una variación de la escala de Karnofsky, con la intención de medir la calidad de vida a través del juego.
- SF-36 o the MOS 35-Item Short-Form Health Survey y sus versiones reducidas de SF-12 y SF-7: Study-Short Form Health Survey (6): desarrollado para el seguimiento del estado de salud en estudios de investigación de pacientes mayores de 14 años de edad; mide la salud mental y general de los componentes de calidad de vida. El orígen del SF-36 es la forma corta de análisis de salud denominada Medical Outcomes Study (MOS) 20-Item Short-Form General Health Survey (SF-20) (7).
- PSQI: Modified Pittsburgh Sleep Quality (8): es un test de autoevaluación que mide la calidad del sueño en el último mes.
- CGAS: Children's Global Assessment Scale (9): valora el nivel de función global del niño de 4 a 16 años basada en la información referida por los padres.
- AQUEI o Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé (10): es una herramienta que busca evaluar la sensación subjetiva de bienestar del individuo partiendo de la premisa de que el individuo en desarrollo es capaz de expresarse en cuanto a su subjetividad.

- WHOQOL-100 o World Health Organization Quality of Life instrument (11). El desarrollo de un instrumento de medición de calidad de vida fue un proyecto iniciado en 1991 por la Organización Mundial de la Salud con la colaboración de 15 países.
- BAPQ o Bath Adolescent Pain Questionnaire (12): desarrollado para la evaluación multidimensional de niños adolescentes que experimentan dolor.
- DUKE o Duke Health Profile (13): cuestionario que consiste en 17 items genéricos que miden el estado de salud funcional y la calidad de vida relacionada con la salud en la última semana, en adultos mayores de 18 años.
- QWB Scale o Quality of Wellbeing Scale (14): cuestionario realizado por un entrevistador que mide el bienestar del individuo basado en las preferencias sociales, que la sociedad habitualmente asocia con el grado de funcionamiento de una persona en un momento dado.
- CHAQ o Childhood Health Questionnaire (15): cuestionario de calidad de vida para niños orientado a la vertiente de funcionalidad motora y articular, validado en español.
- PedQoL o Pediatric Quality of Life (16): es el cuestionario de calidad de vida más utilizado para la clínica en niños. Consta de 23 preguntas que se responden fácilmente siempre de la misma manera de 0 al 4, de tal modo que 0 es la peor calidad de vida posible y 92 la mejor calidad de vida posible. Los pacientes sanos suelen oscilar con puntuaciones entre 80-90 puntos. Mide cuatro dimensiones: física, mental, social y escolar. Su principal inconveniente es la imposibilidad de cuantificar el grado de afectación de calidad de vida, por lo que sólo sirve para comparaciones cualitativas entre grupos poblacionales o momentos evolutivos de los mismos pacientes.

# 4. EL «ESTÁNDAR DE ORO» DE LA MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA PEDIÁTRICA: EL CUESTIONARIO CHQ

El CHQ o Children Health Questionnaire (17): incluye 14 conceptos de salud y bienestar. Mide las áreas relacionadas con la salud general, la función, las limitaciones en el colegio y las actividades con amigos, el comportamiento, la salud mental, la cohesión familiar, las emociones en relación con sus padres, los cambios de salud, el do-

lor corporal o disconfort, la autoestima y las limitaciones en las actividades familiares. Es un cuestionario validado y utilizado en Australia, Irlanda, UK y en su versión castellana en España. Cumplimentada exclusivamente por los parientes adultos de los niños enfermos.

Los subapartados de esta escala son expresados en forme de Z-scores. Una puntuación de cero para un subapartado significa, que éste paciente coincide con la puntuación media de la población general. mientras que una puntuación de uno significa que el paciente se halla en una desviación estándar del valor medio de la población general. En los subapartados o items del test CHQ-PF50 se incluye la medición de: la función física (physical functioning= PF), que mide la capacidad de realizar actividades físicas en relación a la salud, incluvendo el autocuidado: el rol social-físico (role/social physical =RP). que mide la capacidad de realización de las actividades escolares y con amigos en base a su estado de salud; la salud general (general health=GH), que valora la salud global del niño, desde pobre v con posibilidades de ir a peor hasta el otro extremo de salud, que sería excelente y con tendencia a mantenerse; el dolor corporal (bodily pain= BP, que mide la intensidad y frecuencia del dolor; las actividades familiares (Family activities=FA), que miden la frecuencia con la cual la salud del hijo limita o interrumpe las actividades familiares v es fuente de tensiones en la familia; la conducta o papel socioemocional» (Role social-emotional=REB), que refleja el grado de limitación en las actividades diarias y escolares del niño en base a problemas emocionales o de comportamiento; el impacto en el tiempo familiar (Parenteral impact time=PI), que valora el tiempo en que se limita el tiempo personal de los padres, debido a la salud física v psicosocial del hijo; el impacto parental emocional (Parenteral impactemotional=PE), que refleja el grado de estress emocional y de preocupación que sufren los padres debido a la salud física y psicosocial de su hijo; la autoestima (self esteem =SE), que refleja el grado se satisfacción o insatisfacción que tiene el niño con su aspecto, con sus relaciones familiares y con su vida en general; la salud mental (mental health=MH), que mide el grado de ansiedad o depresión del niño o de lo contrario, el grado de felicidad y bienestar del mismo; la conducta (behaviour=BE), que refleja el grado de agresividad, inmadurez o comportamiento delictivo del niño; la cohesion familiar (family cohesion=FC), que valora las relaciones internas de la familia; el cambio en la salud (change in health=CH), que refleja si ha empeorado o mejorado su salud en el último año.

En la tabla 2 se muestra una comparativa entre la escala CHQ y la PedQoL, la primera utilizada para estudios científicos y la segunda para estudios clínicos fundamentalmente.

# 5. UTILIDAD DE LA CALIDAD DE VIDA EN LOS NIÑOS CON DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico provoca siempre un grave deterioro de la calidad de vida de los pacientes que lo sufren (18) que es posible recuperar con una analgesia eficaz que es fundamental que sea valorada. A este respecto, y aunque se pueden aplicar con ciertas modificaciones las escalas utilizadas en adultos como la escala de Karnofsky o la escala ECOG / WHO, se han desarrollado escalas específicamente pediátricas como el Cuestionario CHQ (19). En los niños con dolor se ha observado como existe una correlación excelente el grado de dolor percibido por los distintos grupos de pacientes con patología articular juvenil y el grado de afectación de la calidad de vida medida con el apartado específico de salud global de la CHQ (Figura 1).

Además, como indicadores tenemos patrones de conducta anormales que pueden asociarse a dolor crónico y que miden de alguna manera la calidad de vida que tiene el paciente. Entre ellos están la alteración del descanso nocturno, del patrón alimentario, del patrón psicomotor, del patrón afectivo y del patrón de sociabilidad (20, 21, 22). En el caso de la valoración del dolor crónico pediátrico hay que tener en cuenta que la referencia de los cambios conductuales es proporcionada por la familia, va que son ellos los que conviven a diario con el paciente y los que, por tanto, conocen e incluso sufren las consecuencias del dolor crónico de sus hijos (23). Un estudio demuestra que la valoración del dolor que se obtiene de los padres cuando se compara con la proporcionada por el propio niño a través de los cuestionarios de dolor crónico tiene un buen índice de correlación (24). Por lo tanto, se podría concluir, que los cuestionarios o índices de calidad de vida del niño referido por sus padres, también podrían tener una buena correlación con lo que el propio niño nos transmitiera.

Los métodos de medición más representativos incluyen el PGWB (Psychological Well-Being Scale) o sus subescalas, entre las cuales se encuentra el WHO Well-Being Index (con 5 apartados). Este mide

cómo ha estado el paciente en las últimas dos semanas, como por ejemplo: contento y de buen humor (25). Según Bech, para poder cubrir los aspectos holísticos y subjetivos de calidad de vida de pacientes con dolor crónico, serían necesarias una serie de baterías de preguntas orientadas a los síntomas asociados al desorden, la evaluación del padecimiento, la medición de la respuesta al tratamiento y sus reacciones adversas, así como la medición del bienestar del paciente. Identificar cada una de las facetas afectadas y en que medida, pueden ser útil a la hora de orientar el tratamiento multidisciplinario que se lleva acabo desde las unidades de dolor infantiles. Además permitirá comprobar si la introducción de una nueva terapia analgésica se ve acompañada de una mejora de la calidad de vida, y por lo tanto informará acerca de la conveniencia de dicha medida. Finalmente, si se seleccionan aquellos apartados de la calidad de vida que más se afectan en los pacientes con dolor puede ser posible el desarrollar escalas específicas de afectación de la calidad de vida por el dolor crónico.

Por lo tanto, las escalas de medición de calidad de vida en los pacientes pediátricos tienen numerosas ventajas en su uso clínico:

- 1. Proporcionan una información multidimensional acerca del impacto del dolor crónico infantil.
- 2. Permiten discriminar entre los componentes orgánicos y los psicoafectivos de la afectación de la calidad de vida.
- 3. Informan acerca de la eficacia o no del tratamiento analgésico.
- 4. Pueden ser un instrumento especialmente útil para valorar de un modo más «independiente» el grado de dolor crónico en niños con un nivel madurativo preverbal.

#### 6. TABLAS Y FIGURAS

#### TABLA 1

Escalas de medición de calidad de vida utilizadas en pediatría

**AQUEI:** Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé

**Ped QoL:** Pediatric Quality of Life Escale

BDI: Beck Depression Inventory

**KPS:** Karnofsky Scale

BAPQ: Bath Adolescent Pain

Questionnaire

MES: Melancholia Scale

**CALI:** Child Activity Limitations

Interview

**Ouestionnaire** 

# TABLA 1 (Continuación)

Escalas de medición de calidad de vida utilizadas en pediatría

**DUKE** o Duke Health Profile MHI-5: Mental Health Inventory 5 item version **PGWP:** Psychological General Well-Being Scale **CALO:** Child Activity Limitations **POMS short form:** Profile of Mood **Ouestionnaire** State Short Form MPI: Multidimensional Pain PPS o Play-Performance Scale Inventory **PSQI:** Modified Pittsburgh Sleep **CDI**: Children's Depression Inventory **Ouality** MSAS: Memorial Symtom ECOG / WHO: World Health Assessment Scale Organization Depresión Scale CGAS: Children's Global Assessment **OWB:** Quality of Wellbeing Scale Scale. FS II ®: Functional Status Measure **OCHS:** Ontario Child Health Study of Child Health (Reviewed) **CHO** o Childhood Health SCL-90: Anxiety Subscales of the **Questionnaire** Symptom Checklist **PCP:** S o Profile of Chronic Pain: GHC: General Health Questionnaire Screen SDS: Zung Self-Rating Depression CHIP: Child Health & Illness Profile Scale PEQ: Pain Experience Questionnaire HAD Scale: Hospital Anxiety and CHO: Children Health Ouestionnaire Depression Scale **PedQL:** Pediatric Quality of life SF-13: Health Survey Original PGS: Perinatal Grief Scale Version COOP: Dartmouth COOP Charts for HRSD: Hamilton Rating Scale for Adolsescents Depression PPQ: Varni/Thompson Pediatric Pain

TABLA 2 Principales diferencias entre las dos escalas más utilizadas en pediatría

SF-36: Health Survey Original

Version

	CHQ	PedQoL
tems	50	22
pciones	Múltiple	Fija
ominios	13	4
liempo Respuesta	<30 min	<5 min
nterpreta	Informática	Inmediata
Puntuación	Doble	Única
Gradación	En Z-Scores	No
dioma	Traducido	Traducido
Jso	Restringido	Libre
Edad	>5 años	>2 años
Núm. Citas (2010)	43	69
Uso	Científico	Clínico

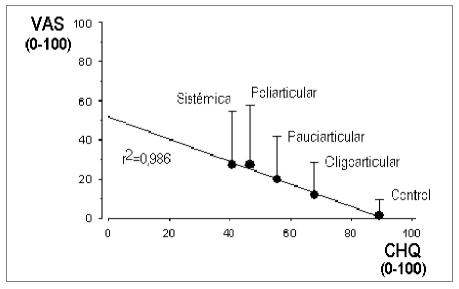


FIGURA 1. Relación entre la percepción de salud global del cuestionario CHQ y grado de dolor crónico en niños con patología articular.

#### 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1. ROSENBAUM, P.; CADMAN, D.; KIRPALANI, H. «Pediatrics: Assessing quality of life». En: Spilker, B. Editor. *Quality of Life Assessment in Clinical Trials*. New York: Raven Press, 1990; 205-15.
- 2. Sparrow, D.; Balla, D. A.; Cicchetti, D. V. Vineland Adaptative Behaviour Scales. Circle Pines: American Guidance Service, 1984.
- 3. SHAFFER, D.; PSYCH, F. R. C.; GOULD, M. S., et al. «A children's global assessment scale (CGAS)». Arch. Gen. Psychiatry, 1983; 40:1228-1231.
- 4. VETTER, T. R. «A Primer on Health-Related Quality of Life in Chronic Pain Medicine». *Anesth Analg.*, 2007; 104:703-18.
- 5. LANSKY, LL, LIST, M. A.; LANSKY, S. B.; COHEN, M. E. and SINKS, L. F. «Toward the development of a Play-Performance Scale for Children (PPSC)». *Cancer*, 1985; 56:1837-1840
- 6. Ware, J. J.; Kosinski, M. & Keller, S. D. «A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity». *Med. Care*, 1996; 34(3):220-33.
- 7. Ware, J. E. «Standards for validating health measures: Definition and content». *Journal of Chronic Diseases*, 1987; 40(6):473-80.
- 8. MENEFEE, L. A.; FRANK, E. D.; DOGHRAMJI, K. et al. «Self-reported sleep quality and quality of life for individuals with chronic pain conditions». *Clin. J. Pain*, 2000; 16(4):290-7.

- 9. Shaffer, D.; Psych, F. R. C.; Gould, M. S., et al. «A children's global assessment scale (CGAS)». Arch. Gen. Psychiatry, 1983; 40:1228-1231.
- ASSUMPÇAO, F. B.; KUCZYNSKI, E.; SPROVIERI, M. H.; et al. «Escala de avaliação de qualidade de vida». Arg. Neuropsiquiatr. 2000; 58(1):119-27.
- 11. BONOMI, A. E.; PATRICK, D. L.; BUSHNELL, D. M. et al. «Validation of the United States version of World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) Instrument». *J. Clin. Epidemiol*, 2000; 53:1-12.
- ECCLESTON, C.; JORDAN, A.; MCCRACKEN, L. M. et al. «The Bath Adolescent Pain Questionnaire (BAPQ): Development and preliminary evaluation of an instrument to assess the impact of chronic pain on adolescents». *Pain*, 2005: 118:263-270.
- PARKERSON, G. R.; BROADHEAD, W. E.; CHIU-KIT, J. T. «The Duke Health Profile. A 17 item measure of Health and Dysfunction». *Med. Care*, 1990; 28:1056-1071.
- 14. KAPLAN, R. M.; ANDERSON, J. P.; Wu, A. W., et al. «The Quality of Wellbeing Scale: Applications in AIDS, cystic fibrosis and arthritis». *Medical Care*, 1989; 27(Suppl 3):S27-S43.
- 15. GONZÁLEZ, C. J.; GONZÁLEZ, V. M.; LORIG, K. «The health related quality of life: HRQOL Arthritis». *Care Res.*, 1997; 10:448-456.
- 16. Varni, J. W.; Burwinkle, T. M.; Seid, M.; Skarr, D. «The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity». *Ambul. Pediatr.*, 2003; 3:329-41.
- 17. LANDGRAF, J. M.; ABETZ, L. & WARE, J. E. Child Health Questionnaire (CHQ): A Users's Manual. Second Printing. Boston, MA: HealthAct, 1999.
- 18. Gare, B. A.; Fasth, A. «The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome». *J. Rheumatol*, 1995; 22:308-19.
- 19. DE INOCENCIO, J.; GARCÍA-CONSUEGRA, J.; MERINO, R. et al. «The European Spanish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ)». Clin. Exp. Reumathol., 2001; 19:141-5.
- 20. ROLLMAN, G. B.; GILLESPIE, J. M. «The role of psychosocial factors in temporomandibular disorders». *Curr. Rev. Pain.*, 2000; 4:71-81.
- 21. LEWIN, D. S.; DAHL, R. E. «Importance of sleep in the management of pediatric pain». *Dev. Behav. Pediatr.*, 1999; 20:244-52.
- 22. VARNI, J. W.; RAPOFF, M. A.; WAKIRON, S. A.; GRAGG, R. A. «Chronic pain and emotional distress in children and adolescents». *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 1996; 17:154-61.
- 23. PALERMO, T. M. «Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: a critical review of the literature». *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 2000; 21:58-69.
- GRAGG, R. A.; RAPOFF, M. A.; DANOVSKY, M. B.; LINDSLEY, C. B.; VAMI, J. W.; WALDRON, S. A.; BERNSTEIN, B. H. «Assessing chronic musculoskeletal pain associated with rheumatic disease: further validation of the pediatric pain questionnaire». *J. Pediatr. Psychol.*, 1996; 21:237-50.
- 25. Bech, P. «Health-related quality of life measurements in the assessment of pain clinic results». *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1999; 43:893-6.

#### **INTERVENCIONES**

## Prof. Rodríguez Rodríguez

Muchas gracias Sr. Presidente hoy de la mesa de la Real Academia Nacional de Medicina, vo creo que Reinoso nos ha traído un tema que es sumamente importante, que es la calidad de vida, lo que pasa que es sumamente difícil saber lo que es la calidad de vida, es decir es un constructo, en el que recordando un poco la conferencia del día pasado, en el término platónico digamos que tenemos ideas pero no tenemos lenguaje, mejor dicho palabras para definirlo o en el sentido más estructuralista, como decía el Prof. Gracia el otro día, no tenemos capacidad de mostrar lo que es la calidad de vida porque no tenemos una ideación del lenguaje precisa, y la calidad de vida realmente es lo que más nos interesa, desde los que somos mayores a naturalmente que la tengan los niños, pero es evolutiva, es decir todos sabemos que hace muchos años mostrábamos v decíamos «menuda calidad de vida que tiene esa persona», entonces estábamos en un momento que era preferentemente económico, se mostraba el tiempo de ocio que tenía frente al tiempo de no ocio, de negocio, que tenían que tener los demás para tener alguna calidad de vida. Los niños vo creo que tienen otro contexto, es decir no deben ser económicos sino que nada más versan sobre aquello que se valora ahora sobre todo en calidad de vida, es decir las necesidades y las satisfacciones, por eso midiendo necesidad y satisfacción se puede identificar a un sujeto en calidad de vida frente a otro de distinto lugar, de distinta situación, de distinto contexto, etc., y el niño lo único que tiene de preferencia es poder jugar, eso es lo más importante y esencial del niño y que como he dicho muchas veces, si dejamos de jugar los mayores nos hacemos menos niños o nos hacemos menos personas, que eso es lo más importante; entonces lo más difícil es precisamente las escalas de valoración porque no sabemos que es lo que vamos a valorar y por eso hay santísimas escalas de valoración de calidad de vida, siendo tan importante, y muchas veces se va al dolor o se va, a escalas específicas de calidad de vida para pacientes que se les ha operado de un cáncer de pulmón y hay escalas de vida específicas para sujetos, o personas o mujeres que se les ha hecho una extirpación por un cáncer de mama y hay valores específicos de calidad de vida según las artrosis de rodilla, y son diferenciales; entonces cual es el problema, si realmente la

escala de vida valora lo que gueremos medir, ese es el problema esencial en las escalas de vida, pero ha dicho cosas muy importantes y efectivamente tienen una valoración del fentanilo transdérmico para ver si tiene más efecto v actúa más en el dolor o menos v es muy interesante, pero ha hecho una escala definitiva final, vo le dov las gracias por la escala, me parece muy importante, y ojala sea la última, la que valga, porque estamos acostumbrados a ver tantas, que esto es imposible de que sea la definitiva, lo que si que se me ocurre es una cosa, la han comparado con otro tipo de escalas, para eso hav que hacer un estudio transcultural de palabras, etc. y que en otro país con el sistema de lenguaje se pueda valorar, con el sistema de palabras se pueda utilizar externamente lo mismo. Y hav otra cosa, que independientemente si lo han hecho o no, yo se lo preguntaría, que una cosa es la escala de vida intrínseca y otra es la extrínseca, es decir lo que se valora desde dentro o lo que se valora desde fuera, porque es totalmente distinto lo que piensa un padre sobre su hijo si tiene muy buena calidad de vida o la tiene mala, nosotros eso lo vemos habitualmente en pacientes que son lesionados medulares, hay lesionados medulares que naturalmente no tienen capacidad ni de transferencia ni de deambulación, no se pueden mover e íntimamente están plenamente satisfechos, en cambio hay señores que caminan, que deambular y tienen una calidad de vida muy mala y depende un padre si le ve con muy mala calidad porque es un crónico o el niño se encuentra con muy mala calidad de vida. Muchísimas gracias y felicitaciones.

#### **Prof. Nogales Espert**

Muchas gracias, quiero felicitar al Prof. Reinoso porque nos ha traído un tema muy importante, que a mi en particular me interesa mucho, y además el salto que ha dado del dolor a la calidad de vida creo que es fundamental. La calidad de vida va más allá del dolor, y quizá destacar la importancia que en estos casos tiene la distracción del niño, no solamente el uso de medidas físicas, farmacológicas, etc., nosotros en los hospitales pediátricos estamos viendo continuamente niños con dolor oncológico crónico, mucho dolor, con dolor inflamatorio crónico, mucho dolor, pues los reúnen, van una serie de «payasos», se ponen a contar..., y de pronto todos los niños sonriendo, sonriendo, el niño claramente tiene menos dolor y

aplica las escalas que quieras del dolor, que tiene menos dolor, o un niño pequeñito, un lactante, con un dolor claro, con un mecanismo doloroso claro, que lo pones al pecho de madre, sobre todo un poquito desnudito para que contacte piel con piel y el niño se duerme, se duerme, ese niño tiene menos dolor, y aplícale las escalas que quieras del dolor; es decir felicitarle por la presentación, felicitarle por el salto del dolor a la calidad de vida y destacar la importancia que tienen en todos estos aspectos las medidas distractivas de los niños. Muchísimas gracias.

#### Prof. Seoane Prado

Muchas gracias por la interesantísima presentación. Hay un punto que me ha resultado llamativo, la relación entre la calidad de vida y la desestructuración familiar, en particular en aquellos niños en que no hay una etiología orgánica clara para el dolor y en el deterioro de la calidad de vida, ¿es tan fácil establecer la relación causa-efecto, quiero decir la desestructuración familiar es consecuencia del dolor o el dolor sin causa orgánica y a veces de carácter más psicológico puede ser consecuencia de la desestructuración familiar y no al revés? Muchas gracias.

# Prof. Rey Calero

Ante todo quiero felicitar y agradecer la interesante comunicación, tan excelentemente presentada, e instarle a que siga trabajando con tanto entusiasmo y reitere sus comunicaciones a esta Academia.

Al entrar en el tema de la» Calidad de vida en los niños afectos de dolor crónico», parte del concepto de Salud, de la OMS, como el estado de bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de enfermedad.

La calidad de la asistencia está en relación con la satisfacción de los usuarios, con la contigüidad o longitudinalidad de la misma, y con su integridad (curativa, preventiva y de rehabilitación) A. Donabedian define la «calidad como aquella atención que se espera pueda proporcionar al paciente la máxima y mas completa, después de valorar el balance entre perdidas y ganancias de los resultados obtenidos».

Para esta valoración han utilizado unas escalas como la Ped Ouol.

y la CHR en sus 3 niveles: físico, mental y social, aparte de una escala propia, y para ello han empleado la metodología estadística y epidemiológica con rectas de regresión entre variables, y criterios de Sensibilidad y Especificidad, obteniendo Valores predictivos.

En otro aspecto decía Octavio Bunge, que el niño en el desarrollo de su personalidad, tenia que sobrepasar 3 circulos, El primero que encierra su *Ego*, marca su propia tendencia egoísta. El segundo es el «*nosotros*». El paso del «*Yo al Nosotros*», según Künkel. El primer Tu que encuentra es la Madre, a su sonrisa le responde con su sonrisa, es una perfecta simbiosis como una interacción necesaria para su evolución afectiva y sentirse protegido, que es fundamental. El tercer circulo, es *el social*, la calle, la escuela los amigos, la comunidad, su etnia etc.

Los niños de hogares rotos *«broken home»* sufren un dramático trauma que arrastran en su vida desde la infancia. Con gran razón ha dicho que cuando el niño se ve protegido en un clima amable, incluso en su dolor necesita menos analgésicos.

Por toda su excelente trabajo le reitero mi entusiasta felicitación.. Muchas gracias

#### Prof. Sánchez García

Buenas tardes, Reinoso Junior, aún no siendo pediatra y habiendo hablado muchísima gente mucho mejor que yo, no sería yo quien soy ni tuviera entrañas, si hoy no me levantara a decirle gracias, porque es el representante de una nueva generación, y de casta le viene al galgo, de nuestros alumnos, de nuestra Universidad, nuestra Facultad de Medicina, que están dando fe con profundidad, con gran conocimiento y con gran altura de lo que están haciendo en este momento en la medicina española. Entonces eso quiere decir que les hemos enseñado bien, probablemente eso está un poco relacionado con el tema previo, el problema del asunto de Bolonia, yo soy de los que digo que nuestra Facultad ha hecho un programa de Bolonia desde hace 30 años, cuando comenzó, y no se ha reconocido.

Quiero felicitarle también por el conocimiento farmacológico profundo que ha demostrado de los medicamentos y su manejo en el niño, los pediatras saben mucho mejor que yo, que no se hacen ensayos clínicos en los niñitos pequeños ni en los medianos siquiera, los padres no lo tolerarían, como no se hacen en mujeres emba-

razadas, manejar medicamentos en niños es terriblemente difícil y hay que tener un conocimiento y una calidad médica realmente muy especial.

En cuanto a la calidad de vida ya se han dicho muchas cosas y no voy a insistir, la única cosa que te voy a decir, alguien de los que me ha precedido ha dicho que ojala que esto sea lo último, yo digo que no, que no debe ser lo último, hay un viejo refrán que yo escuché cuando estaba en América que decía «la única verdad es que la verdad no siempre es verdad» y la vida es un cambio, el agua pasa aunque quede el cauce.

Y finalmente para terminar, una nota digamos muy curiosa, yo soy abulense y un buen día en Ávila había una exposición de juguetes para niños, y a mi me encantan los niños, es muy normal que yo pase por la calle y aunque vayan las madres jóvenes le diga un piropo al niño aunque las madres a veces piensen que es para ellas, v digo «para usted también», entonces llegué v había una catalana que estaba en una exposición de juguetes para niños, yo me quedé viendo los juguetes porque tengo nietos, lógicamente la señora me dice «oiga señor, parece usted un niño», yo me quito las gafas y digo «se lo agradezco profundamente, usted sabe que vo llevo intentando aprender a ser niño más de setenta años y nadie me lo ha reconocido, usted me lo ha reconocido hoy, y se lo agradezco profundamente». He gozado mucho la charla, esto es un punto digamos aparte, y lo felicito de nuevo, a él y a otra persona que está escondida y en este momento usted me quita la visión, que es mi entrañable y querido amigo Fernando, amigo de muchas leguas, fáciles, difíciles, medianas, etc., felicidades a toda la familia, muchas gracias.

#### PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE

Muchas gracias al conferenciante de hoy, ha sido una conferencia literalmente espléndida y siempre el Presidente, o aquel que preside la Sesión tiene la oportunidad de comentar sin turno de replica posterior de aquello que se ha dicho.

Si con Seoane podemos decir que no necesitamos reforma de la Universidad, con médicos como Reinoso tampoco, es decir la conferencia de él está absolutamente cargada de humanidad, de amor al enfermo, pero sobre todo de una cosa que es fundamental, está cargada de datos técnicos, está cargada de objetividad científica. Objetivar en cierto sentido la calidad de vida, podríamos decir la felicidad, cuantificarla numéricamente es una labor aparentemente imposible y sin embargo se ha logrado, nos ha presentado una escala de calidad de vida, que en cierto sentido es algo que podríamos decir que se equipara a la felicidad y en este sentido nos ha presentado la realidad del niño con dolor crónico, una realidad de la que muchos médicos estamos alejados porque no es el motivo central de nuestra ocupación pero que hemos entendido hoy como algo realmente dramático, absolutamente devastador y que con tratamientos adecuados v sobre todo con una cualificación técnica extraordinaria se puede paliar y moderar y mejorar la calidad de vida de estos niños.

Muchas gracias por lo tanto, a todos ustedes por su asistencia, muchas gracias a todos, se cierra la Sesión.

# SESIÓN NECROLÓGICA

# EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. VICENTE MOYA PUEYO

Día 1 de junio de 2010

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

## **DISCURSO DE PRECEPTO**

Por el Excmo. Sr. D. Juan José López-Ibor Aliño

Académico de Número

# **INTERVENCIONES:**

- Prof. Escudero Fernández
- Prof. Nogales Espert
- Prof. Alonso Fernández
- Prof. Clavero Núñez
- Prof. Suárez Fernández
- Prof.<sup>a</sup> Fariña González
- Prof. Lucas Tomás

# VICENTE MOYA PUEYO (8 DE MAYO DE 1933-16 DE ABRIL DE 2010), IN MEMORIAM

Por el Excmo. Sr. D. Juan José López-Ibor Aliño

#### Académico de Número

Excmo. Sr. Presidente, Excmos. e Ilmos. Señores Académicos, Excma. Sra. Ana María Rueda y familiares de Vicente Moya Pueyo, señoras y señores,

La Real Academia Nacional de Medicina me ha encomendado el preceptivo discurso de la Sesión Necrológica en homenaje a nuestro compañero, Vicente Moya Pueyo, fallecido recientemente, tarea que asumo con la satisfacción y el orgullo de recordar al compañero admirable y con el agradecimiento a la Providencia por haberme permitido conocer y compartir vida y experiencias con una persona extraordinaria. Su figura y su obra son ejemplares y mas aun en unos tiempos en los que en la vida pública la ignorancia y la osadía caminan de la mano, la chabacanería es espectáculo de masas, la diversión termina en violencia y el servicio a la sociedad ha dejado de ser meta de la educación de niños y jóvenes.

De Vicente Moya quiero destacar pues su ejemplaridad porque en torno a ella se despliega su biografía y se articula su obra.

Nació en Olivares de Júcar en la provincia de Cuenca, el 8 de mayo de 1933. Se trata de un pueblo pequeño, en la cola del embalse del Alberche, bien comunicado puesto que hasta la década de 1960, cuando se inauguró la presa que dio origen al embalse, la carretera Madrid-Valencia pasaba por Olivares, que estaba más o me-

nos a mitad de camino entre las dos capitales. También está a mitad de camino entre Cuenca y Mota del Cuervo, en otra vía de comunicación importante. No es necesario decir que las encrucijadas de caminos son una oportunidad para el enriquecimiento económico y cultural.

Olivares está en los confines entre el llano y la montaña; no es un pueblo claramente manchego ni claramente serrano. La psicohistoria es la rama de la psicología que investiga como las personas que han provocado profundos cambios históricos, lo han hecho a partir de afrontar y resolver conflictos individuales. Martín Lutero, Mustafa Kemal Atatürk y Mahatma Ghandi son los personajes mas estudiados por esta corriente. En todos los casos se comprueba como estas personas creativas, geniales, brotan en lugares y situaciones donde su identidad no está claramente definida, por ejemplo Ghandi en una Sudáfrica en la que no era ni banco ni negro, sino *coloured*, y que de la lucha por alcanzar una identidad personal resuelve la identidad y la liberación de una sociedad, sea la Alemania de la Reforma, la Turquía de principios del siglo xx o la India dominada por el Imperio Británico.

Esta doble identidad, y no sólo la de manchego o serrano, está presente en otra faceta de la vida del niño Vicente. Su padre, Inocente Moya, sobre el que luego volveré, era el maestro del pueblo que además había heredado tierras de su padre. No muchas porque tuvo 24 hijos, de dos esposas, y no creo que sus posesiones dieran lugar a una prole de grandes terratenientes. El caso es que Vicente compaginaba los estudios por la mañana y el cuidado del campo por la tarde. ¿Se sentía más escolar aventajado que labriego de vocación? No lo se, pero lo que es cierto es que en el desarrollo e implantación de planes de estudios de medicina, a los que tanto tiempo dedicó, v en los que tuvo un gran liderazgo, Vicente Moya siempre defendió que las actividades académicas debían ocupar sólo el horario de mañana para dejar las tardes libres para que los estudiantes se dedicaran a otros menesteres. Estoy casi seguro que los responsables de la iniciativa del Espacio Europeo de Educación no han reparado en este aspecto, muy importante en el desarrollo intelectual y personal de la juventud.

Ahora bien, la psicohistoria no identifica lo que hace que una persona sea creadora, sólo sirve para comprender la circunstancia en la que nació, creció y contribuyó a transformar. El misterio de la creatividad hay que buscarlo en la voluntad de ser, en la entrega, la generosidad y la vitalidad, cualidades todas ellas que Vicente Moya tuvo y cultivó.

Vicente es hijo de Inocente Moya, ya lo he mencionado, maestro nacional y natural de Belmontejo, que está a poco mas de ocho Km. de Olivares, y de Candelaria Puevo, natural de Barbastro (Huesca), también maestra nacional, ambos de las escuelas de Olivares. Es importante recordar, hoy mas que nunca el decisivo papel que los maestros nacionales han jugado en el desarrollo de España. La batalla por la educación fue una de las mas importantes, sino la que mas, en nuestro convulso siglo XIX. La España de aquellos tiempos era en gran parte inculta y analfabeta. «¿Para qué escribir en un país de analfabetos?» escribe Leopoldo Alas en «La Regenta». La pregunta era ¿no se lee porque no se escribe o no se escribe porque no se lee? Todo ello en un país atrapado por la pugna entre los que querían modernizarlo y los que querían anclarlo en el pasado y por los anhelos de una burguesía emergente buscando su propia identidad en medio de esas tensiones. A pesar de todo v vaivén tras vaivén, se fueron consolidando leves, principios v costumbres que, aunque no siempre bien aceptados, configuraron un panorama nuevo. Prueba de ello es la lev de Instrucción Pública de 9 de septiembre de 1857, conocida como Lev Moyano estuvo vigente mas de cien años. Hoy derogada la ley y abolido el Cuerpo Nacional de Maestros Nacionales el panorama es desolador. Un estudio de la Fundación de Estudios de Economía Aplicada cifra en 3.300 millones de euros la factura anual del fracaso en la universidad española. Sumado al coste estimado del fracaso en la Educación Secundaria, el gasto de los suspensos alcanza el 0,43% del PIB o quizá mas, el 0,75% según el Banco Santander.

Los antiguos maestros de escuela dedicaban tiempo a su propia formación. Las largas vacaciones estivales se consumían en la preparación de memorias, informes y programas. Además alcanzaron un gran prestigio en sus respectivos pueblos. Muchos fueron alcaldes, otros se trasladaron a las capitales como profesores de instituto o accedieron a otra actividad docente. Sería necesario hacer un recuento de cuantas calles de los pueblos de España llevan el nombre de un maestro, o cuantas de sus escuelas y centros de enseñanza fueron bautizados con ellos.

En su época escolar, Vicente Moya destacó en latín y pienso que esto le ayudó mucho en su futuro como médico-legista. Es proverbial la falta de entendimiento entre el mundo jurídico y el sanitario, que se hace patente cuando un médico tiene que declarar en un

juzgado. Se ha dicho que la desavenencia es consecuencia del hecho que el lenguaje médico es de origen griego y por eso tolera mas la ambigüedad y el jurídico procede del latín, que busca la precisión. Con independencia de la candidez de la opinión, no cabe duda que el latín clásico es una herramienta poderosa en la configuración del pensamiento y la comunicación.

En aquellas escuelas el hijo del maestro y mas aún si su madre era también maestra, cuidaba el aula, borraba la pizarra, colocaba los mapas torcidos y ponía en orden los bancos y los pupitres. A veces se levantaba temprano para tener la calefacción encendida o para ventilar el aula en los días calurosos. No me cuesta mucho encontrar en la figura de aquel Vicente a aquel otro que en sus años de estudios de medicina fue proyectista con su maestro, y antecesor en el sillón 19°, Ricardo Royo Villanova.

Los alumnos destacados de aquellas escuelas solían abandonarlas a los doce o trece años para por lo general continuar su formación en los institutos de la capital. Así, Vicente Moya se trasladó a Cuenca a los trece años de edad. Al poco tiempo, su padre, Inocente Moya se trasladó a la capital, donde fundó una Escuela de Sordomudos e inició la puesta en marcha de nuevas profesiones y colaboró en cursos con María Soriano, la pionera de la educación especial en España.

Vicente Moya siempre fue un apasionado del fútbol. Se cuenta que jugó en el Belmontejo, pero no hay constancia de que metiera ningún gol o de que parara ningún penalti. Posiblemente se trata de deformaciones catatímicas del recuerdo ya que por aquella época comenzó a utilizar gafas y su madre impuso el criterio de que con ellas no se podía salir al campo de juego, mas que nada por estas eran muy caras. Al termino de la educación secundaria vino a Madrid a estudiar medicina. Se licenció en 1956 se y doctoró en 1958 con una tesis sobre «La investigación del pelo con fines identificativos». Se especializó en Medicina Legal (1960), en Psiquiatría (1964) y en Medicina del Trabajo (1967). Años mas tarde se hizo Óptico Diplomado, en compañía de su mujer.

Los primeros años de médico fueron muy complicados, y en ellos se puso a prueba su determinación, su amplitud de miras, su arrojo y sobre todo una gran confianza en sí mismo. Trabajó en una clínica de urgencias infantiles, lo que le permitió ahorrarse algunas pesetas al no tener que pagar una pensión y colaboró en la consulta que Heliodoro González Mogena, uno de los padres de la patología

del aparato digestivo, pasaba en la calle Almagro de Madrid. Allí por cierto dio con el diagnóstico de una enferma complicada que traía loco al equipo. Vicente Moya lanzó la hipótesis que el cuadro era un saturnismo consecuencia de guisar en vasijas de barro vidriado. Creo que es este su primer éxito en una especialidad a la que dio grandes conocimientos, la toxicología.

Mas tarde trabajó como médico en una gran empresa, Cempsa (hoy Robert Bosch España) y eso le hizo adentrarse en la medicina laboral. Trabajó en la consulta del Dr. José Marbán en la calle Bravo Murillo. Como médico forense por oposición estuvo en Pozoblanco y Aranda y como profesor de Higiene y Seguridad en el Trabajo dio clases en Arcos de Jalón, cosa que fue posible gracias a que tuvieron a bien acumularle en los sábados la docencia de toda la semana. Montó con el Prof. Valverde, catedrático de Pediatría, una clínica de urgencias en Usera. Por esta época compró una farmacia a su novia, a la que había conocido sólo tres meses antes y con la que se casaría tres meses después. Por cierto, se conocieron en El Ateneo lo que lleva a preguntarme que de donde sacaría tiempo para tanta actividad.

Cuando sacó la oposición de Médico Adjunto de Medicina Legal y Toxicología decidió crear la Asociación Nacional de Médicos Forenses y fundó la Revista de Medicina Forense, en la que escribía un artículo todos los meses. También creó con Bonifacio Piga, su predecesor en el sillón 19º, la Escuela de Medicina del Trabajo y tuvo a su cargo la dirección de la Escuela de Medicina Legal de Madrid. Vicente Moya es realmente el que introdujo la Medicina del Trabajo en España.

La plaza de Forense de Categoría Especial le llevó a Barcelona hasta que obtuvo en Madrid la plaza correspondiente. Entonces sacó también una plaza de Médico del Seguro y se dedicó a preparar y hacer oposiciones a cátedra. En total fueron seis porque la Escuela de su maestro era muy considerada con un orden de prelación y tuvo que ver pasar por delante de él grandes compañeros como Blas Aznar y María Castellanos. Por fin ganó una oposición y fue a Salamanca en 1981 donde estuvo algo mas de un año.

Ya en Madrid fue Secretario de la Facultad de Medicina con Alberto Oriol Bosch y mas tarde vicedecano y decano desde 1982 hasta su jubilación. A partir de entonces dejó el resto de las actividades y dedicó su tiempo a la reorganización de la Facultad y de los Estudios de Medicina. Fueron tiempos complicados en los que se

impuso el *numerus clausus* en los estudios de medicina y se incorporaron a la Universidad Complutense nuevos hospitales universitarios como el Provincial, hoy Gregorio Marañón, el 12 de Octubre y algunos de los hospitales militares. Vicente Moya creó los Títulos Propios tal y como los conocemos ahora, las escuelas de Terapia Ocupacional, de Fisioterapia y de Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Nada mas llegar impuso la creación del «Libro Amarillo» de planificación de la actividad docente, instrumento sin el cual la enseñanza hoy sería inabordable. Todo ello sucedió en una época de revueltas sociales, que afectaban profundamente a la vida universitaria. La familiarización que Vicente Moya Secretario y luego Decano de la Facultad de Medicina tenía con el mundo legal le permitió afrontar con confianza momentos difíciles.

Vicente Moya se ha caracterizado por estimular y apoyar a las personas que con él han trabajado y ello de manera muy generosa, empezando por el PAS y terminando por compañeros suyos catedráticos.

Al dejar el Decanato se liberó aparentemente de mucha actividad, pero para sus hijos continuó siendo un «padre a tiempo parcial» ya que se dedicó a peritajes, muchos de ellos en nombre de esta Corporación de la que era Miembro Numerario desde 1993 y a otras actividades. Su labor docente se ha extendido a ámbitos muy diversos: la Escuela Judicial, la Guardia Civil, la policía y otros. Por eso no son de extrañar condecoraciones como la cruz al Mérito policial con distintivo blanco, la cruz de honor de San Raimundo de Peñafort y la cruz al Mérito Aeronáutico.

En 2006 fue nombrado Presidente de la Comisión Deontológica del Colegio de Médicos de Madrid, en el que ha tenido que afrontar cuestiones difíciles. Gracias a Dios muchos de sus informes han sido recogidos en un libro recientemente publicado.

Las aportaciones de Vicente Moya a la Medicina Legal han sido muy importantes, lo que se debe a su determinación y a la amplitud de sus conocimientos. Se ha interesado las consecuencias de la intoxicación etílica en accidentes de tráfico, la investigación de la paternidad, la responsabilidad legal del médico y los derechos del enfermo, el intrusismo profesional y la repercusión médico-legal de diversas innovaciones legislativas, por ejemplo en lo que se refiere a las historia clínica o al Tratado de la Constitución Europea. Quiero subrayar que todas estas aportaciones han sido presentadas, a veces por primera vez, en es Real Academia.

Finalmente, Vicente Moya estaba casado con Ana María Rueda y tenía tres hijos, Patricia, miembro de esta Corporación, Jaime y Alicia, todos ellos brillantes como ha sido su padre. Se dice que detrás de un gran hombre hay una gran mujer. En este caso no está detrás, está a su lado ya que ha compartido con él infinidad de actividades profesionales y docentes. Como muestra, Vicente Moya compartió pupitre con su mujer y su cuñado en la Escuela de Óptica, iniciativa de alto riesgo ya que en estos casos solemos ser, por muy catedráticos de la Universidad Española seamos, fácilmente superados.

Termino con el deseo profundo de que no nos abandone la luz del recuerdo y del ejemplo de Vicente Moya Pueyo y hago votos por su merecido descanso eterno.

#### **INTERVENCIONES**

#### Prof. Escudero Fernández

Gracias Sr. Presidente. El discurso de Juan José López-Ibor ha sido excelente y completo, poco que añadir, te felicito como has tratado la memoria de Vicente Moya. Yo me levanto para rendir tributo y contribuir a ensalzar la figura de Vicente Moya, un gran universitario y científico, un gran hombre y un entrañable amigo, desde que le conocí cuando éramos profesores adjuntos me ha honrado siempre con su sincera y generosa amistad y su gran afecto, nunca me faltó su sabio y reflexivo consejo, mi relación con él ha sido muy cercana, pues compartimos vida y pareceres y a veces serias contrariedades. He estado muy unido a su entorno familiar, a cuyos nietos he ayudado a venir al mundo, viviendo con él el orgullo de ser abuelo y verse querido por todos. Hay una faceta en la personalidad de Vicente Moya que vo guerría subrayar, pues la conozco de primera mano y es la defensa, ya lo ha dicho el Prof. López-Ibor, que hizo siempre de las causas justas en las reclamaciones jurídicas a los distintos miembros de los cuerpos sanitarios, médicos, comadronas, enfermeros. Su condición de forense especial de Director de la Escuela de Medicina Legal y de Catedrático, le daban pie para hacer unos informes que no daban lugar más que a sentencias absolutarias, algunas in voce. Varios Académicos, y vo mismo, que compartíamos con él estos informes podemos atestiguar lo que digo. La

sociedad ha perdido un gran hombre. Quiero por fin expresar y transmitir mi sentimiento más profundo a Ana, su mujer, a sus hijos, a sus nietos, podéis sentiros orgullosos de él en su recuerdo, que Dios le tenga en su gloria. Muchas gracias.

# **Prof. Nogales Espert**

Excelentísimo Sr. Presidente, Excmos, e Ilmos, Sres, Académicos, querida familia Mova, señoras y señores. Yo conocí y traté muy directamente al Prof. Moya durante muchos años, primero como Vicedecano suvo, durante seis años en la Facultad de Medicina y también siendo vo Director Académico de los Hospitales de la Universidad he coincidido con él durante muchísimas ocasiones y trabajé mucho con él en la Facultad también. He de decir en primer lugar que fue una persona absolutamente dedicada a la Facultad de Medicina, con una enorme capacidad de trabajo y con algo que a mi me llamó mucho la atención siempre, era siempre positivo hacia todos los que se acercaban a él, era una persona abierta y que tendía a ayudar sistemáticamente, podía hacerlo o no, pero siempre intentaba ayudar, lo cual en el mundo que estamos viviendo verdaderamente es bastante extraño, eso es cierto, por otra parte como también se ha dicho aquí, fue un creador, en la Facultad de Medicina puso en marcha, no es momento de repasar ahora, una serie de procesos y actividades muy importantes que se iniciaron con él, y finalmente yo diría que fue claramente un líder, durante toda su vida, allá donde estuvo, desde muy joven, cuando ocupó los distintos escalones universitarios hasta los últimos días de su vida, en definitiva fue una gran persona y un hombre bueno. Ocupó un espacio claramente allá donde estuvo, nunca pasó desapercibido, no porque hablara o dejara de hablar sino porque su personalidad se imponía, simplemente. Entonces ha dejado un gran vacío, no sólo en su familia que eso es evidente, sino también aquí en la Academia y por supuesto en la Facultad de Medicina. Descanse en paz.

#### Prof. Alonso Fernández

Excelentísimo Presidente, queridos compañeros, querida familia del Prof. Moya. Tengo que lamentar y sufrir hoy, la pérdida de un

compañero ejemplar y un excelente amigo. El Prof. Vicente Moya realmente puede considerarse como la encarnación del espíritu, del compañerismo sacrificado y de la fiel amistad, tal fue la imagen que el querido amigo y compañero, que me quedó grabada durante largos años de relación personal y profesional, hoy doy gracias al sentirme como un privilegiado que se benefició con su conocimiento v su trato. Hay una cuestión, diríamos un poco anecdótica, en relación entre nuestras respectivas especialidades médicas, que convendría recordar, en gesto de enaltecimiento, a la memoria del Prof. Vicente Moya Puevo, la medicina legal, su especialidad, esto sobre todo para el conocimiento de personas que están ajenas a estas dos especialidades, la medicina legal, su especialidad, facilitó la incorporación de la psiguiatría, mi especialidad, a la Universidad, tanto es así que casi todos los primeros catedráticos españoles de Medicina Legal, cuando todavía no había cátedras de Psiquiatría registradas fueron precisamente psiguiatras, profesión especialidad que también tenía el Prof. Vicente Moya, comenzaron a dejar de serlo a partir de la espléndida saga de la espiga, por su parte el Prof. Vicente Moya fue además de un excelente profesional de la Medicina Legal y especialidades afines, peritajes, etc. fue el introductor en España de la especialidad de la Medicina del Trabajo y el fundador y director del Departamento Universitario de Medicina del Trabajo de la Universidad Complutense, yo siempre le he agradecido al Prof. Vicente Moya v hoy reitero este agradecimiento públicamente, la designación como profesor de dos disciplinas de la Escuela de Medicina del Trabajo, una la Psicología del Trabajo en primer curso y la otra Psiquiatría y Psicopatología del Trabajo en el último, por ello al evocar hoy su memoria, no sólo lo hago con un incondicional afecto v estimación, sino también con expresión de una perenne gratitud. Finalmente, desde el insondable dolor que invade mi interioridad quisiera expresar mi profunda condolencia a su familia, tanto más cuanto, que Vicente Moya era también el paradigma de hombre de familia, persona entregada día a día a los suvos, a su esposa, a sus hijos, a todos ellos, a todos y cada uno de sus familiares guisiera hacerle llegar el entrañable pésame de mi familia y el mío, con el ferviente ruego de que se sientan acompañados por nuestra amistad, nuestra solidaridad y nuestro dolor en toda la magnitud de su duelo. Muchas gracias.

#### Prof. Clavero Núñez

Muchas gracias Sr. Presidente. Yo querría en primer lugar dar mi sentido pésame a la familia, especialmente a su mujer y a su hija con las que he tenido más trato y por lo tanto más sincero cariño. Saben que he sido un sincero amigo durante muchísimos años y que difícilmente podré olvidar todo lo que conjuntamente hemos hecho, en segundo lugar quiero felicitar al Prof. López-Ibor por la preciosa conferencia que nos ha dado, que realmente me ha entusiasmado, por último querría completar un poco lo que ha dicho el Prof. Nogales, vo también he colaborado muy intimamente con él durante ocho años que fue Vicedecano, unos años muy duros porque fue cuando se estaban creando los hospitales universitarios, él estaba en el Doce de Octubre y yo estaba en el Gregorio Marañón, entonces Hospital Provincial, fueron muy duros los años porque los políticos que entonces nos gobernaban no tenían una idea muy clara de lo que era una universidad y un hospital universitario, juntos luchamos por muchísimo v estamos muy satisfechos de lo que realizamos, v vo por supuesto creo que fue él el protagonista, de no solamente crear ese Hospital Universitario Gregorio Marañón, sino todos los que componían la Complutense, por lo tanto creo que es muy de recordar esa labor tan grande que hizo él dentro de la Universidad española. Nada más, muchas gracias.

#### Prof. Suárez Fernández

Quiero intervenir, aunque sea brevemente, en recuerdo del gran amigo Vicente Moya, con el que coincidí en la Junta de Gobierno por más de diez años, siendo él Decano de Medicina y yo de Veterinaria y entonces se daba la circunstancia de que la Sesión de la Salud en la que intervenía Farmacia, Prof. Doadrio y la Odontología, Prof. Juan Pedro Moreno, que fue Académico de esta Real Institución, nos entendimos tan bien y tan armónicamente que era una delicia celebrar reuniones dentro del Grupo de la Salud, doy fe de ello y soy ya el único de ese Grupo que puede hacer esto. Fueron muchos años de lucha, en la que tuve ocasión de colaborar con él estrechamente en alguna de las circunstancias y siempre le oí lo mismo, incansable, tenaz, dedicado, creyendo firmemente en lo que hacía y defendiendo aquello en lo que creía, creo que era una gran

persona, yo conservo un grato y prolongado recuerdo de nuestra relación, alguna otra circunstancia, que incrementó la frecuencia en que nos teníamos que reunir y fue que un momento la Universidad Complutense eligió a tres Decanos para sentirse representada en la unidad sindical, y fueron el Prof. Moya, Decano de Medicina, el Decano de Derecho, Prof. Iturmendi y yo mismo, en Donoso Cortés, 65, nos vimos muchas veces, es decir, yo tuve una relación estrecha con Vicente Moya, llevada por las circunstancias académicas y universitarias y tengo un gran recuerdo de su amistad, yo no diría «fue mi amigo del alma o como mi hermano», que son juicios que se emiten muy frecuentemente, para decir eso hay que partir de la infancia o de la primera juventud, pienso yo con lógica, pero creo que Vicente Moya fue un gran amigo, y eso basta y quiero en este momento aprovechar para una vez más dar el pésame a su familia.

#### Prof.<sup>a</sup> Fariña

Gracias. En primer lugar dar la enhorabuena a todos los que han hablado, que han sido excelentes oradores y que han expresado, como creo que es la mayoría que todos tenemos aquí, el cariño y el respeto que todos tenemos. Yo le recuerdo siempre como un hombre lleno de esperanza, en cualquier cosa que le hablabas él tenía esperanza, siempre veía que había un camino, sonreía, y de esta sonrisa suva siempre veía después un arreglo del problema que le habías propuesto, lo hacía con sencillez como si fuera una cosa simple pero sin embargo hacía cosas nuevas y creativas, los títulos propios de la universidad que vo creo que fueron un gran invento, fueron en gran parte por todos los sitios que he hablado, siempre me han dicho que él fue el que más intervino en ellos, después hav que decir que estuvimos juntos, sufriendo en el tiempo que pasábamos a hacer la oposición a cátedra, y allí unos íbamos por un lado y otros por otro, pero él estaba siempre lleno de esperanza y trataba de quitarme a mi el mucho miedo que vo tenía v salía bastante tranquila cuando hablaba con él. Lo cierto y de verdad es que eso siempre iba unido a que él siempre recordaba a su familia, recordaba a su mujer, en los momentos terribles por lo que también hubo en otra desgracia de esa familia con su hija, todo aquello él siempre al final era un hombre que confiaba en Dios, era lo que a mi me parecía porque yo confío en Dios, era un hombre lleno de esperanza y

de resolución. Cuando llegué al Colegio de Médicos pensé que era la persona más idónea para que fuera Presidente de la Comisión Deontológica y tengo que decir que los mayores problemas que hemos tenido en el Colegio han tenido que ser pasados por la mano de Vicente Moya, y la Comunidad de Madrid, que tuvimos algún problema, también le tuvo que llamar y fue el que estuvo en la Comisión del 2004 al 2008. Además era un hombre que siempre le gustaba hacer cosas, enseguida dijo: «Comisión Deontológica, muy bien, hay que hacer un libro, hay que hacer una especie de editorial, etc.» v efectivamente lo hizo, esa sencillez, era realmente un trabajador, incluso cuando estaba dormido yo creo que estaba también trabajando casi seguro, era la verdad un amigo extraordinario, tendría sus problemas como todo el mundo evidentemente, pero lo único que puedo decir es que para mi siempre fue una persona que buscó lo mejor para la universidad, lo mejor para la sociedad y consiguió caminos nuevos y con respeto a la familia y a la universidad, creó una Escuela grande y extraordinaria de Medicina Legal que la Facultad de Medicina tiene que hacer constar, el Prof. José Antonio Sánchez Sánchez es una persona extraordinaria con la que ha trabajado en diferentes cosas, ahora es la Dra. Anadón, es la primera mujer ahí, ella también no tenía diferencias ninguna, v es una Escuela que desde luego es extraordinaria, vo creo que hizo una gran labor en la Universidad Complutense y por supuesto aquí en la Real Academia. Nada más v el pésame a su familia v un abrazo.

#### Prof. Lucas Tomás

Quiero intervenir en este acto de recuerdo al Prof. Moya para ceñirme brevemente a tres puntos tan sólo.

Primero, la amistad que tengo con la familia Moya cuando Vicente era Catedrático en Salamanca y gestionaba su traslado a la Universidad Complutense. Razones circunstanciales hicieron que pudiera participar activamente en la gestión que felizmente hizo llegar a Vicente Moya a la Cátedra Complutense.

En segundo lugar, quiero hacer una ampliación de lo que el Prof. López-Ibor ha dicho acerca del número ingente de títulos de licenciatura y de especialidad del Prof. Moya. El Prof. Moya también hizo la especialidad de Estomatología, aunque no la ejerció nunca y como suele suceder, también tienen en la misma su esposa y su hija Ana

Patricia. Como quiera que yo ocupo la plaza de Estomatología en esta Real Academia quiero que la familia sienta el acompañamiento de todos los que pertenecemos a este especialidad que, como se dan cuenta, parece estar ligada a un gen dominante en el que nunca hay un estomatólogo, en esta hay tres, en la mía somos siete, y entre todas las familias tenemos una gran sensación de amistad, intimidad y colaboración. Es extraño que dentro de la especialidad de estomatología haya disensiones, salvo por temas puntuales y personales.

Y en tercer lugar, dos palabras solamente de un momento en el que Vicente Moya tuvo una actividad brillantísima y que no se ha comentado hasta ahora. Se trata de la época de los años 70-80 en la que estuvo de Secretario General de la Facultad de Medicina de la Complutense.

Tiempos recios, pero recios de verdad. Era la época en que intentábamos instauran la «numerus clasusus» en la Facultad porque en cada uno de los cursos había dos mil y pico estudiantes y aquello era realmente imposible. Entre otras muchas cosas conseguimos crear la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, alrededor de la Facultad había un día si y otro también, un cerco de la Policía Nacional, y detrás otro de Ambulancias. No era ninguna broma lo que soportamos y sufrimos el Decano Oriol y los Vicedecanos de aquellos dos años.

De todo ese momento resalta la seguridad y la garantía que nos daba Vicente Moya cuando teníamos que tomar alguna decisión siempre grave y compleja, todo ello gracias al rigor científico legalista que poseía Vicente por su especialidad y por su dedicación. Cualquier cosa que podía hacerse o no, la corregía o no Vicente Moya, con lo cual podíamos actuar en temas muy graves con toda seguridad.

La capacidad de negociación es otro de los apartados que quiero destacar. Entre tanto problema había una enorme cantidad de instancias para venir a la Facultad Complutense desde el sitio más extraño de la geografía española y había que negociar para detener la avalancha. Vicente Moya hablaba con el estudiante, con los padres o con quien fuera y si había denegación conseguía que aquella persona no se fuera disgustada y evitaba un nuevo problema.

Por último, el otro aspecto de Vicente, es la diligencia o bien la capacidad de trabajo. Si hay que identificar a Moya con una sola característica esta es su capacidad de trabajo-trabajo-trabajo. Cada mañana, cuando llegábamos al Decanato, había siempre una o dos co-

lumnas de expedientes a firmar por los Vicedecanos. Nosotros intentábamos llegar tarde para no hacernos cargo de aquellas dos columnas de expedientes que nos llevaba media mañana firmando. Le pregunté un día «¿cómo es posible que nos llegue cada día esta gran cantidad de documentación?», decía: «muy fácil, trabajando por la noche en casa».

Termino dando el pésame a la mujer y a los tres hijos de Vicente Moya, no era necesario decirlo aquí porque esta familia sabe de la amistad entrañable que nos ha unido desde tantos años. Lo que si quiero recordarles es que estén felices porque han tenido en la familia una gran persona, han vivido con un hombre entrañable y con un hombre bueno, que es lo que era Vicente Moya.

#### PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

No hace todavía 17 años, fue en noviembre de 1993, cuando el sillón número 21 lucía un lazo amarillo esperando que fuera ocupado por Vicente Moya. Todos los Académicos recordamos ese momento al igual que su familia. Lo recordamos con mucha emoción. Para él fue uno de los días más felices de su vida, y lo hizo con un discurso verdaderamente bello sobre los derechos del enfermo. Aspectos sobre los que siguió trabajando a lo largo de su vida. Dos semanas después haber ingresado, él entró conmigo al Salón en el acto de mi ingreso para ocupar el sillón número 7. Aún recuerdo la emoción que me embargaba y su sonrisa de complicidad por el momento que estaba viviendo.

Hoy vivimos sin duda un momento triste, lo hemos vivido desde su inesperado fallecimiento. Vicente Moya era una persona que gozaba aparentemente de una salud tremenda, una persona robusta, una persona llena de vida y que pocas semanas antes había estado hablando desde ese atril sobre la Deontología Médica. No dio una conferencia muy interesante sobre problemas difíciles y conflictivos que fue escuchada atentamente por los Sres. Académicos.

Nada, sin duda, hacía presagiar que pocas semanas después nos iba a dejar. Evidentemente esta Academia siente su fallecimiento de una forma muy profunda, y hoy creo que cuando escuchábamos este pequeño fragmento del Adagio de Albinoni, todos teníamos en nuestra mente su figura, sus palabras, sus pensamientos, incluso su voz, que como las otros muchos académicos que formaron parte de la

institución, y cuyas voces aún resuena en este salón. Este sillón que hoy tiene el lazo negro será en un futuro cubierto por otra personalidad, pero el recuerdo de Vicente Moya sentado en él permanecerá en el recuerdo de todos nosotros.

Siempre suelo decir que cuando uno fallece es cuando se ve el alcance y realmente la personalidad de aquella persona que ha desaparecido. Es más, diría que hay que esperar un tiempo para calibrar realmente lo que esa persona significó, y hoy aún sin pasar ese tiempo creo que Vicente Moya es una de esas personas que entrará en la historia de la Medicina. Repito con frecuencia que para entrar en la Historia de la Medicina hacen falta una serie de requisitos, que él lo cumplía sobradamente, uno el tener, una obra escrita, tener reconocimiento social, en tercer un reconocimiento científico y por último la creación de Escuela.

Estas cuatro características se daban sobradamente en la vida de Vicente Moya, vida que ha sido muy bien glosada por nuestro Académico Juan José López-Ibor en nombre de la Corporación. Ha expresado de forma fantástica su travectoria, y ha hecho hincapié en ese sacrificado esfuerzo durante los 76 años de vida, como si tuviera siempre prisa en hacer las cosas porque tenía siempre muchas cosas que hacer y no le daba tiempo. Es una lástima pensar que ha fallecido con una cantidad de provectos que todavía tenía por hacer. Muchas gracias Prof. López-Ibor por el magnífico discurso necrológico, muchísimas gracias a todos lo que han intervenido con ese sentimiento que han puesto en sus palabras y a todos los que no han intervenido, pero que también llevan en el recuerdo a esa persona, ese gran compañero, ese gran Académico que ha sido Vicente Moya. Y a la familia, como no, un gran abrazo de esta Institución y de todos y cada uno de los Académicos, a su mujer, a sus hijos, a sus nietos, a su hija, Académica ejemplar que nos acompaña con frecuencia en las actividades de la Academia, así como a todos sus discípulos. Muchas gracias a todos los que han acudido, que tengan siempre en su recuerdo a una persona tan fantástica, a un Académico tan ejemplar como fue Vicente Moya.

Muchas gracias. Se levanta la Sesión.

#### XVII SESIÓN CIENTÍFICA

Día 8 de junio de 2010

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

# LOS SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS. DIFERENCIAS CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS ACUTE CORONARY SYNDROME. CLINICAL AND THERAPEUTHICS PATTERNS

Por el Excmo. Sr. D. José Ramón de Berrazueta Fernández

Académico de Número

#### Resumen

Los síndromes coronarios agudos (SCA) se clasifican dependiendo de la respuesta electrocardiográfica del segmento ST inducida por el tipo de lesión trombótica aguda, con oclusión coronaria completa o parcial. Los SCA con elevación del ST (SCACEST), presentan oclusión trombótica completa, por trombo rojo, y precisan de una rápida revascularización en las primeras seis horas, casi siempre percutánea por cateterismo cardíaco para reducir mortalidad y morbilidad. En los SCA sin EST, el trombo formado es plaquetario, la arteria no esta completamente cerrada y los pacientes requieren estabilizar con tratamiento antiagregante y anticoagulante su situación clínica, para evitar la oclusión completa de la arteria y estratificar el riesgo para decidir si es necesaria la revascularización coronaria percutánea precoz.

#### **Abstract**

Acute Coronary Syndrome (ACS) are classified by the mechanisms of thrombosis that induce the complete o partial occlusion of coronary artery, with two tipes of ST changes in ECG. ACS with ST segment elevation (ACSSTE) is induced by a completed thrombotic occlusion by a red thrombus,

it need a rapid and complete restoration of coronary artery blood flow with myocardial reperfusion in the first six hours after starting with pain. This is the mechanism by which reperfusion therapy reduces morbidity and mortality. In ACS with Non ST segment elevation (ACSNSTE) the occlusion mechanism it is a platelet trombosis with partial coronary occlusion. Treatment with antiagregant and anticoagulant drugs avoid complete coronary occlusion, and risk stratification for percutaneous treatment.

#### INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es la enfermedad cardiovascular más prevalente en nuestro medio, y se asocia al desarrollo de la enfermedad arteriosclerosa coronaria que en un momento dado produce la rotura de una placa arteriosclerosa induciendo una activación de fenómenos de agregación plaquetaria y de mecanismos de coagulación que conducen a los síndromes coronarios agudos (SCA). Estas complicaciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en nuestro medio.

Los SCA configuran una variedad de presentaciones clínicas, que se clasifican dependiendo de la respuesta que la lesión aguda y la activación de los mecanismos de trombosis y coagulación inducen clínica, electrocardiográfica y bioquímicamente. Clínicamente se caracterizan siempre por la presencia de dolor anginoso casi siempre en reposo, prolongado y con signos clínicos de severidad, o bien por algunas de las demás formas de angina inestable.

#### ANGINA INESTABLE

Esta forma de angina fue muy bien clasificada por Braunwald, estableciendo 4 características que permiten estadiar su gravedad:

Primero clasifica el tiempo de evolución de la angina en **tres Clases**. Clase I o angina de reciente comienzo, cuando la angina ha cambiado en los últimos 2 meses, y no tiene episodios en reposo. Clase II si hay algún episodio de angina en reposo en el último mes, pero no en las últimas 48 horas, y la Clase III cuando los episodios han aparecido en las últimas 48 horas. La segunda categoría clasifica las **circunstancias clínicas** en que aparece, de más leve a más severa, la clase A tiene un factor desencadenante como fiebre, anemia, hipoxia, taquicardia o tirotoxicosis lo que hace que sea una

angina inestable secundaria. La angina clase B es primaria, sin una circunstancia desencadenante, y la angina clase C, la más severa es la que ocurre en las dos semanas tras un infarto agudo de miocardio. La tercera categoría relaciona la angina con el **tratamiento previo** que estuviera recibiendo o no el paciente. La intensidad 1, ocurre en ausencia de tratamiento, la intensidad 2, ocurre en pacientes con tratamiento previo por angina, y la intensidad 3 indica que el paciente está presentando angina cuando está recibiendo un tratamiento intensivo, con nitroglicerina endovenosa, antiagregantes y heparina. Por último el cuarto nivel de clasificación, hace relación a la presencia (número 1) o no (número 2) de **alteraciones agudas del segmento ST-T** electrocardiográfico, con descenso del ST (lesión subendocárdica) u onda T negativa (isquemia subepicárdica). Las alteraciones ECG deben aparecer al menos en dos derivaciones contiguas de la misma localización regional.

Esta es la forma clínica más leve de SCA, que tiene además la característica de no presentar movimiento enzimático. Cuando con las mismas características clínicas y electrocardiográficas, se produce elevación enzimática como manifestación de necrosis aguda, se califica la presentación como un SCA sin elevación del ST (SCA-SEST) que es la forma de presentación aguda, y que normalmente no desarrolla onda Q tardía, por lo que también se conocía a esta situación como infarto agudo subendocárdico, no transmural o infarto agudo de miocardio no Q (IAM no Q). Esta presentación es más grave que la angina inestable, pero ambas pueden incluirse en el grupo de SCASEST.

La forma de presentación del SCA más grave se acompaña de elevación del segmento ST, que precede a la elevación enzimática y el desarrollo tardío de onda Q, por tanto SCA con Elevación ST (SCACEST) o IAM O o transmural.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

La lesión arterosclerosa responsable del SCA puede ser una placa no obstructiva, pero que presenta una gran carga lipídica, inflamatoria y solo una fina capa de fibro-colágeno subendotelial, lo que la hace vulnerable a cualquier estrés de la pared. La rotura de la fina capa subendotelial se puede inducir por la liberación de unos enzimas, las metaloproteinasas (colagenasas) por las células inflamato-

rias. Cuando se interrumpe la capa endotelial se induce la activación plaquetaria y su agregación, y si progresa la activación del sistema de coagulación y liberación de factores constrictores que inducen el aumento del tono vascular coronario. La trombosis en este proceso puede producir varios grados de oclusión. En el caso del SCASEST, el trombo ocluye solo parcialmente la luz arterial y la arteria permanece abierta con un flujo coronario reducido pero presente.

En el SCACEST además de activarse las plaquetas se activa el sistema de coagulación que en casada llegan a favorecer la formación de trombina que activa la transformación de fibrinógeno en fibrina. Se forma así una red de fibrina que atrapa elementos formes, con plaquetas y hematíes lo que además de formar un trombo más estable y firme, en angioscopia se comprueba que es un trombo rojo. En este tipo de trombosis la interrupción del flujo es completa y desde el momento que se forma se inicia el proceso de muerte celular del infarto agudo de miocardio, mientras que en los casos de SCASEST con trombo blanco, nunca la interrupción del flujo es tan severa o completa. Estas diferencias permiten hacer un abordaje completamente distinto para el tratamiento.

Además de la precocidad en el diagnóstico se debe tratar de reabrir la arteria lo más rápidamente posible con fibrinolisis o tratamiento percutáneo en el SCACEST o estabilizando al paciente y bloqueando la actividad plaquetaria en el SCASEST para mantener la arteria abierta.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La gran diferencia en los SCA desde el punto de vista del diagnóstico precoz está en la presentación electrocardiográfica. Una vez que el dolor se identifica por sus características como compatible con un SCA se debe realizar un ECG de 12 derivaciones lo más rápido posible para comenzar a tomar medidas de forma inmediata, lo que se denomina «triage» o clasificación. El hecho de que la elevación o descenso del ST sea el cambio ECG más precoz y del que dependen las decisiones más importantes para el tratamiento y mejora del pronóstico de estos pacientes, es lo que determina que la clasificación actual se haga en base a este concepto, SCACEST o SCASEST, y que no se hable ya de infarto transmural o infarto subendocárdico. Conceptos estos que se basan en la evolución más tardía del ECG

y de la clínica, cuando ya prácticamente solo se puede hacer prevención secundaria. De esta clasificación se escapan los pacientes que presentan un bloqueo completo de rama, o son portadores de un marcapasos. Solo si la aparición de un Bloqueo de Rama Izquierda es coincidente con la aparición del dolor, se puede pensar que estamos en presencia de un posible SCA con trombo rojo.

Aunque sea la primera manifestación la electrocardiográfica, la necrosis miocárdica se confirma con la elevación enzimática característica. Hoy día por la precocidad en su elevación (3 a 12 horas) y persistencia a lo largo de varios días (más de 10), el marcador sérico más útil es la Troponina, T ó I. Sin embargo la Mioglobina, tiene una detección inicial algo más precoz, entre 1 y 4 horas, pero dura en plasma 24 h por lo que no se emplea de rutina. Se continúa realizando la determinación de la Creatin Kinasa total y la subfracción Creatin Kinasa MB que tienen un inicio de detección a las 3-12 horas y se mantienen 36 a 48 horas, por lo que su determinación permite detectar re elevaciones que indican nueva extensión del infarto. La láctico deshidrogenasa inicia su elevación más tardía, a las 6 ó 12 horas, pero se mantiene a lo largo de 6 a 8 días, por lo que como en el caso de las troponinas, su determinación tardía permite identificar infartos de varios días de evolución.

El diagnóstico precoz y las estrategias de manejo de los SCA han permitido reducir la mortalidad de forma drástica con las sucesivas medidas que se han ido estableciendo a lo largo de los años. Así, hace 40 años la mortalidad del infarto agudo, antes de que establecieran las Unidades Coronarias era de un 30%. Cuando se establecen en los años 70 y los pacientes son ingresados para controlar los trastornos del ritmo ventriculares responsables de las muertes súbitas de las primeras horas, la reducción de la mortalidad bajó a la mitad, a ello contribuyeron otras medidas como fueron la instauración precoz de tratamientos betabloqueantes y antiagregantes con aspirina. Pero desde hace 20 años en que se inicia la etapa de la recanalización arterial la mortalidad desciende hasta el 6%.

¿Cómo se ha llegado a esta reducción tan importante de la mortalidad? A esto han contribuido el mejor conocimiento de la fisio-patología de los SCA y su mejor manejo, como he señalado antes, tratando en los SCACEST de abrir lo más precozmente posible la arteria ocluída, y en los SCASEST evitando que se cierre la arteria parcialmente estenosada.

Para ello se han establecido muy claramente una serie de algo-

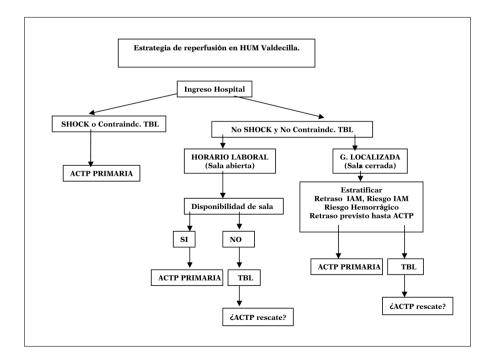
ritmos que se traducen en las acciones a tomar en los distintos niveles asistenciales desde el momento en que el paciente sufre el dolor en su domicilio hasta que llega y se maneja su patología en el Hospital. Dicha estrategia comienza en el momento en que aparecen los síntomas. Los pacientes deben ser instruídos en la necesidad de no demorar la llamada de ayuda médica para lo que deben recurrir a los teléfonos de urgencia médica que disponen de alertas que permiten el traslado en pocos minutos de las ambulancias medicalizadas al domicilio del paciente. La siguiente fase, tras el tratamiento del dolor con Nitroglicerina o morfina subcutánea si es necesario consiste en el registro del ECG de 12 derivaciones. Con ello los médicos en el domicilio del paciente deciden si el paciente presenta un ECG con ST elevado. ST descendido o el ST es normal. La urgencia en el traslado y el aviso para los siguientes niveles médicos en el manejo del paciente se tienen que activar cuando el ST es elevado por lo que llevamos dicho. Por ello vamos a comentar primero cual es la estrategia con los pacientes con SCACEST y en la última parte de esta breve revisión abordaré brevemente el manejo de los pacientes con SCASEST.

### SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST

Cuando se tiene el diagnóstico de SCACEST lo fundamental es obtener de forma segura la repermeabilización de la arteria ocluída en el más corto espacio de tiempo posible y siempre por debajo de las seis horas. La estrategia a seguir depende del hospital al que debe ser trasladado el paciente y del tiempo que se tarde en llegar al Servicio de Urgencia y Unidad Coronaria a de dicho hospital. El Hospital puede tener disponibilidad de tratamiento percutáneo de la lesión por la unidad de Hemodinámica con posibilidad de revascularización por angioplastia o bien no disponer de dicha unidad.

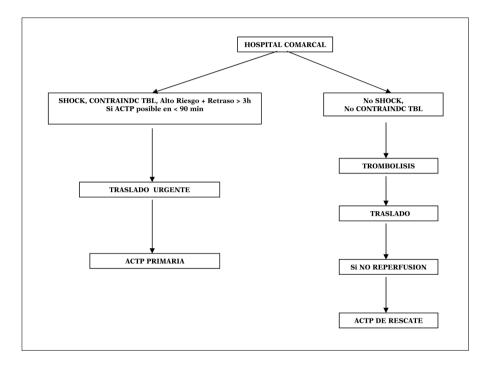
Desde 1979 en que Peter Rentrop demostró que la Estreptokinasa intracoronaria era una técnica segura para la repermeabilización de una arteria ocluída durante un IAM (1) se han desarrollado las estrategias para realizar la fibrinolisis endovenosa o la angioplastia primaria y tratar de reducir al máximo el tiempo entre la llegada al hospital y la administración del fibrinolítico, lo que se denominó tiempo puerta-aguja, o el tiempo que transcurre desde que se llega a urgencias y se realiza el tratamiento con angioplastia, o tiempo puerta-balón. La historia comenzó con la administración del fibrinolítico y el inicio de la angioplastia no mostró superioridad en muchas de las situaciones a la administración del fármaco, pero paulatinamente se ha ido demostrando la superioridad en las primeras horas de la angioplastia. Paulatinamente en la estrategia de reducción del tiempo se considera ya el total de los tiempos desde el síntoma, por lo que se emplea más el término tiempo síntomas-reperfusión. El empeño en la reducción de estos períodos se debe a que en todos los estudios se comprueba que a menor tiempo de reperfusión, menos daño miocárdico, menos mortalidad, y más años de vida.

En cuanto a la elección de la técnica no hay una estrategia única como hemos señalado. Existen variables a considerar, unas derivadas del retraso en el diagnóstico y en la posible revascularización, otras del hospital, de la disponibilidad de sala de hemodinámica y de la estratificación del riesgo del paciente o del sangrado. Dadas estas circunstancias es por lo que resumiré la estrategia en nuestro Hospital, que es similar a la que siguen en otros centros de nuestro país.



540 Anales de la real

Pero también hay Hospitales terciarios donde prácticamente todos los pacientes tienen acceso a la angioplastia primaria como primera opción.



La restauración completa de la circulación coronaria y de la perfusión miocárdica es el mecanismo por el que la terapia de reperfusión reduce la morbilidad y mortalidad en el SCACEST. Cuanto mayores son los tiempos menores son los beneficios, tanto para la fibrinolisis (2) como para el intervencionismo percutáneo (3).

Comenzando por la pauta en los Hospitales comarcales sin disponibilidad por tanto de intervencionismo percutáneo, los pacientes que ingresan en el Hospital son evaluados según la estratificación del riesgo, principalmente por la clase Killip. Pero también teniendo en cuenta el resto de factores que permiten la estratificación del riesgo, como son la edad avanzada, hipotensión arterial, taquicardia, infarto previo o bloqueo completo de rama izquierda, Diabetes, hipertensión o angina previa, peso bajo y un retraso de más de 4 h en llegar al hospital. Estas condiciones son las que se valoran en el «TIMI risk score». Pero también se valora el tiempo que puede tardar el traslado al hospital terciario y en realizar la angioplastia. Los pacientes que acuden a estos hospitales tienen dos posibilidades. En casos en los cuales el riesgo es bajo, y el tiempo de traslado o puerta – balón de más de 90 minutos, en estos hospitales el tratamiento de elección es el fibrinolítico.

El tratamiento fibrinolítico demostró un beneficio claro desde los primeros estudios controlados de streptokinasa frente a placebo, con una reducción de la mortalidad a los 30 días de 13% a 10.7% (P .0002) y de 12% a 9.2% (P = .00001) (4, 5). Tras el tratamiento fibrinolítico efectivo se emplean anticogulantes antitrombina durante dos o tres días junto con la administración de terapia antitrombótica potente a la que más adelante me referiré.

Si no se produce reperfusión, o la clínica empeora se decide entonces traslado a Hospital terciario para angioplastia de rescate.

En caso de que los pacientes sean de alto riesgo en su estratificación, y no se van a beneficiar de una reperfusión farmacológica en las primeras tres horas, cuando la ventaja de la fibrinolisis es más evidente, se puede optar por el traslado para angioplastia primaria si la demora para la misma se estima inferior a 90 min. Sin embargo en el registro de Infarto de Miocardio de Estados Unidos entre 4278 pacientes que fueron transferidos de hospitales comarcales a hospitales terciarios (419 hospitales) para angioplastia, solo el 4,2% de los pacientes fueron tratados en un tiempo inferior a 90 min, que es el que en las guías clínicas se acepta como el tiempo de referencia óptimo. La media de tiempo puerta – balón en el hospital terciario fué de 180 min (6).

Lo que significa que para que esta opción sea más efectiva tienen que mejorarse los tiempos de llamada, traslados y puerta balón.

En los Hospitales Terciarios el SCACEST se presenta clínicamente con dos criterios principales, o tienen alto riesgo o son de bajo riesgo. Los pacientes de alto riesgo (infartos anteriores extensos, shock cardiogénico, edad avanzada) o los que tienen contraindicación de trombolisis deben ser tratados con ACTP primaria. El grupo de enfermos de menor riesgo y que no tienen contraindicación para fibrinolisis, podemos tener dos estrategias dependiendo de que la Sala de Hemodinámica esté disponible o no esté disponible.

Si la sala está disponible se preferiría una ACTP primaria, pero si no está disponible se realizaría fibrinolisis. En caso de que la sala

no esté disponible, se debería estratificar el riesgo de trombolisis, si es bajo se opta por este tratamiento. Pero si el riesgo es mayor, el retraso previsto para ACTP supera los 90 min, o existe riesgo de Hemorragia se preferirá aunque se demore, la ACTP primaria. Dos estrategias más se contemplan con los pacientes en los que se realiza tratamiento fibrinolítico. Si este falla, no hay signos de reperfusión, no baja el segmento ST o el paciente continúa con dolor y mayor deterioro hemodinámico, debería ir a una Angioplastia de rescate. Pero existe otra estrategia que se probó en el SCACEST cuando la sala no está disponible, que es la combinación de una terapia fibrinolítica seguida de un intervencionismo en cuanto sea posible, lo que se denomina ACTP facilitada. Los estudios controlados (7) no mostraron beneficios en la mortalidad de esta pauta. aunque se mejoraba el flujo, pero la función ventricular y la mortalidad eran similares en entre los grupos tratados con fibrinolisis o con esta más la ACTP diferida.

Por tanto actualmente si gueremos mejorar los resultados de la ACTP primaria se deben reducir los tiempos puerta – balón o síntomas - reperfusión. Para ello se han ideado estrategias sencillas en hospitales que han conseguido reducir los distintos tiempos. Algunas como la activación del equipo de intervención por parte de los médicos de urgencia, sin esperar que sea el cardiólogo que se desplaza hasta urgencias el que tome la decisión, se trata también que una única llamada desde el ambulancia medicalizada pueda activar todo el equipo de revascularización, y que esta pueda estar disponible en menos de 30 min. Y lo que es más importante, reanalizar continuamente los datos propios con interés en aprender y discutir sobre los tiempos, y no de culpabilizar. Algunas de estas estrategias se sabe que producen falsas alarmas en menos del 10% de los casos, al no encontrar lesión coronaria causal del Síndrome, pero más del 90% de los casos en que la alarma se activó desde el ambulancia se vieron beneficiados por esta estrategia (8).

### SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

La segunda variante, el Síndrome Coronario Agudo Sin Elevación del segmento ST (SCASEST) es la más frecuente, supone el 60% de los SCA. De ellos un 40% son anginas inestables y un 60% SCASEST

con movimiento enzimático. Para el diagnóstico se precisa de una clínica características, un ECG que puede ser normal, o presentar descenso del segmento ST u onda T negativa, siempre en dos derivaciones contiguas, y un aumento de niveles plasmáticos de enzimas miocárdicos, troponina, o CK – MB, que superen el doble del valor basal. Para comprobar su movimiento se deben tomar tres muestras con intervalos de 6 a 8 horas. Con esta definición, cerca de un 25% de pacientes con angina inestable cumplen ahora criterios de SCA-SEST, dado que los que no tienen elevación enzimática, son definidos como angina inestable, cuyas formas de presentación hemos definido en la primera parte.

Aproximadamente un 13% de los pacientes con SCASEST y 8% de los que presentan AI al ingresar en el hospital, fallecerán en los seis meses siguientes de acuerdo al Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Reingresarán aproximadamente un 20% de los pacientes y sin embargo la tasa de un nuevo ictus será de 1,5 a 3%.

Una vez diagnosticado el SCASEST el objetivo principal de su manejo será el conseguir estabilizar la clínica, y evitar que evolucione hacia una oclusión completa, o SCACEST. Para ello, tras las medidas generales de poner el paciente en reposo y calmar el dolor, se debe iniciar un potente tratamiento antitrombótico, con aspirina y clopidogel, asociados a Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) que se mantendrá hasta su estabilización, supresión del dolor, sin nuevos cambios del ECG con los mismos, o mejoría de la repolarización, y descenso de los niveles de troponina. Se habrá asociado tratamiento betabloqueante y nitratos o antagonistas del calcio dependiendo de la necesidad de control de la angina. En ocasiones, cuando el paciente es difícil de estabilizar puede recibir antiagregantes endovenosos bloqueadores de las glicopreteínas IIb-IIIa como tirofiban o eptifibatide.

Estabilizado el paciente debe realizarse una estratificación del riesgo de acuerdo con las tablas de riesgo TIMI. Si el paciente tiene un «score» de riesgo de 2 puntos o más (máximo 7) debería ser sometido a revascularización percutánea. Si el paciente es de bajo riesgo se puede optar por tratamiento médico y prevención secundaria. Pero los pacientes con SCASEST que no son sometidos a revascularización, aunque no tienen mayor mortalidad si que presentan una tasa superior de morbilidad, reingresos, por lo que puede valorarse la posibilidad de revascularización en el primer ingreso que

reduce la tasa de eventos sedundarios. En el estudio ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) una estrategia invasiva no parece tener ventajas a la hora de reducir el riesgo de infarto o muerte a largo plazo. A los 5 años, los pacientes con tratamiento percutáneo de rutina tuvieron un 22% de muertes o IAM, frente al 18% a los que se hizo ACTP selectiva sin que hubiera diferencias significativas en ambos objetivos (9).

Resultados similares se han encontrado en otros estudios, respecto a la intervención temprana (en las primeras 24 h) o retrasadas (superior a 24 h tras la randomización), tampoco mostraron diferencias a los 6 meses en muertes, infartos o ictus, salvo en los pacientes de alto riesgo en los que a los 6 meses había menos eventos. (10).

### BIBLIOGRAFÍA

- 1. RENTROP, K. P.; BLANKE, H.; KARSCH, K. R.; WIEGAND, V.; KÖSTERING, H.; OSTER, H.; LEITZ, K. «Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase». *Clin. Cardiol.*, 1979; 2:354-63.
- BERGER, P. B.; ELLIS, S. G.; HOLMES, D. R. JR.; GRANGER, C. B.; CRIGER, D. A.; BETRIU, A.; TOPOL, E. J.; CALIFF, R. M. «Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial». Circulation, 1999; 100:14-20.
- 3. DE LUCA, G.; SURYAPRANATA, H.; OTTERVANGER, J. P.; ANTMAN, E. M. «Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts». *Circulation*, 2004; 109:1223-1225.
- 4. GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA STREPTOCHINIASI NELL'INFARTO MIOCARDICO (GISSI). «Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction». *Lancet*, 1986; 1:397-402.
- ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. «Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 171,817 cases of suspected acute myocardial infarction». *Lancet*, 1988; 2:349-60.
- 6. Nallamothu, B. K.; Bates, E. R.; Herrin, J.; Wang, Y.; Bradley, E. H.; Krumholz, H. M., for the NRMI Investigators. «Times to Treatment in Transfer Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in the United States. National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4». *Analysis Circulation*, 2005; 111:761-767.
- Ross, A. M.; Coyne, K. S.; Reiner, J. S. «A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial». J. Am. Coll. Cardiol., 1999; 34:1963-5.

- 8. Barge-Caballero, E.; Vázquez-Rodríguez, J. M.; Estévez-Loureiro, R.; Barge-Caballero, G.; Rodríguez-Vilela, A.; Calviño-Santos, R.; Salgado-Fernández, J.; Aldama-López, G.; Piñón-Esteban, P.; Campo-Pérez, R.; Rodríguez-Fernández, J. A.; Vázquez-González, N.; Muñiz-García, J.; Castro-Beiras, A. «Prevalencia, causas y pronóstico de las "falsas alarmas" al laboratorio de hemodinámica en pacientes con sospecha de infarto de miocardio con elevación del segmento ST». Rev. Esp. Cardiol., 2010: 63:518-27.
- 9. Damman, P.; Hirsch, A.; Windhausen, F.; Tijssen, J. G.; De Winter, R. J. «5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome». *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 55:858-64.
- MEHTA, S. R.; GRANGER, C. B.; BODEN, W. E.; STEG, P. G.; BASSAND, J. P.; FAXON, D. P. «Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes». N. Engl. J. Med., 2009; 360:2165-75.
   iunio 2010. Prof. Berrazueta

### **INTERVENCIONES**

### Prof. Seoane Prado

Tras la conferencia al ritmo y contenido habitual del Prof. Berrazueta y al mismo tiempo la estructura didáctica con que siempre nos explica las cosas, surgen varias preguntas que me gustaría concretar en dos, una de carácter casi molecular y otra de carácter más diagnóstico sexual, podríamos llamar. La primera se refiere a lo siguiente, está claro que el punto crítico en la etiología del accidente isquémico es la conversión del trombo plaquetario inicial en el trombo rojo de obstrucción completa, ese fenómeno ¿hasta que punto está estudiado en cuanto a los parámetros que influven sobre él?, quiero decir, por ejemplo la naturaleza de la placa de ateroma, la composición sanguínea en su caso, no hace poco en una conferencia del Director del Instituto de Hemodinámica de Moscú, que por cierto es un matemático, él planteaba las ecuaciones, utilizando términos que utilizaría el Prof. González de Posada, la mate matización de la coagulación sanguínea donde las ecuaciones era multifactoriales con grandes factores exponenciales además, que hacían ver la sangre como un sistema metaestable, siempre a punto de coagular y con la alteración mínima de cualquier parámetro, se disparaban los procesos de coagulación, ¿hasta qué punto podemos controlar ese aspec546 Anales de la real

to tan clave de la etiología? Y la segunda pregunta, que es de carácter diagnóstico, no se ha hecho ninguna distinción sobre todo en el diagnóstico inicial en sexos, parece que los infartos de miocardio en los varones son más fácilmente discernibles y que el dolor es más evidente que en el caso de las mujeres, y como los tiempos de respuesta son tan críticos, ¿qué puede hacerse en el estudio en cuanto a mortalidades según los retrasos que esa dificultad diagnóstico por ausencia de dolor produce en el sexo femenino? Muchas gracias.

### Prof. García-Sancho

Yo también quiero felicitar al Prof. Berrazueta por esta magnífica puesta al día del síndrome coronario agudo y por la vehemencia con que ha defendido su postular. Quería preguntarle dentro de mi ignorancia en este aspecto de la cirugía ¿qué papel puede jugar?, porque la angioplastia con balón ya nos ha demostrado su bondad, etc, pero él sabe muy bien, mucho mejor que yo, que hay determinados casos como pueden ser por ejemplo casos de restenosis, casos de estenosis rígida calcificadas, etc., donde la angioplastia es difícil de llevar a cabo si no imposible, o sino con muchos riegos, y en estos casos le pregunto, en todos los casos que han tratado, que han tratado muchos, le pregunto ¿qué papel puede jugar la terectomia, sobre todo con esos ateretomos rotacionales que parece que están un tanto de moda, en la extirpación de la placa de ateroma previamente a la práctica de la angioplastia y de la aplicación de la prótesis auto expandible?, Gracias.

### Prof. Sanz Esponera

Lógicamente me sumo a la felicitación. Realmente como patólogo solamente tengo dos preguntas, en primer lugar las lesiones de reperfusión que se producen, que teóricamente pueden aumentar el área de infarto y están producidos por la liberación de óxido nítrico y por radicales libres, entonces realmente cuando se produce la trombolisis y se amplia y se produce la reperfusión hay muchas posibilidades de que ese infarto aumente de tamaño, ¿cuál es su experiencia? Y en segundo lugar, los patólogos siempre hemos pensado que para que se produzca un infarto agudo a parte de la angina estable, inestable y demás, realmente lo que se necesita siempre es una instrucción completa coronaria, es decir, que el trombo blanco plaque-

tario se trasforme en un trombo rojo interviniendo todos los factores de la coagulación que conocemos, en gran parte, no totalmente pero en gran parte, y realmente en este síndrome de infarto de coronario agudo, ¿no es necesario para que se produzca la trombosis total, solamente con la obstrucción parcial de la coronaria es suficiente para que comience la angina inestable y pueda producirse por tanto el cuadro clínico? Muchas gracias.

### **Prof. Poch Broto**

Esto es una cosa que nos interesa, pero no exactamente desde el punto de vista cardiológico, está aquí Pablo Gil Loyzaga, podía haberte hecho él la pregunta pero efectivamente los modelos de isquemia se manejan en todas las especialidades, también en audiología, pero por lo que veo hay mortalidad a los 30, al año, etc., pero una cosa que nos interesa es que prácticamente todos estos enfermos que tratáis los cardiólogos, en todos los hospitales, todos son reperfundidos y existe un daño oxidativo tras reperfusión que es muy importante y existen también algunos estudios, por eso te preguntaba que valor tienen, donde se ha tratado este daño oxidativo tras reperfusión con sildenafilo o incluso con ciclosporina, lo cual esto desde el punto de vista experimental audiológico tiene importancia, por eso te lo pregunto porque sé que tu eres un experto en farmacología de este tipo. Muchas gracias.

548 Anales de la real

### PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias al Prof. Berrazueta por su magnífica conferencia, intensa, con un gran debate. Sacaría una conclusión, y es el gran valor que tiene hoy el trabajo en equipo, es decir, se ha acabado aquello que todavía se mantiene en la boca y pensamiento de muchos y en el pensamiento de muchos médicos de «mi» enfermo. Esta «propiedad del enfermo» ha pasado a la historia. El enfermo es el núcleo de todo, y todos en cualquier estructura hospitalaria o de cualquier índole, debemos estas preparado para acudir en su ayuda. Hoy cada vez más el trabajo es multidisciplinario y entregado plenamente al paciente, sin protagonismos del médico de ninguna clase. Las conferencias de hoy son una expresión de una medicina moderna desarrollada por magníficos equipos de trabajo.

El Prof. Berrazueta ha empezado con una diapositiva donde hablaba de la mortalidad que había hace 25 ó 30 años, y ha expuesto como hemos pasado de una mortalidad de un 30% a la mortalidad de ahora de un 6% en la serie que nos ha puesto. Evidentemente esto no es el azar, sino es la consecuencia del mundo de la investigación y el mundo de la organización en beneficio del paciente. En unas diapositivas muy gráficas ha expuesto magistralmente la secuencia de actuación desde que aparece el dolor, hasta que el paciente definitivamente entra en la sala de hemodinámica. Esta batería de acciones que nos ha contado, ha dejado claro que pueden modificar o incidir de una forma u otra en la evolución y mortalidad del paciente. Nos ha expuesto la importancia del trabajo en grupo en estos casos, y este mensaje de colaboración de todos en beneficio del paciente nos llena de esperanzas.

Debemos felicitarle por el claro mensaje que nos ha trasmitido, de una medicina moderna, al margen de reconocer sus valiosas aportaciones.

Sin más se levanta la Sesión.

### XVIII SESIÓN CIENTÍFICA

Día 15 de junio de 2010

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR. D. MANUEL DÍAZ-RUBIO GARCÍA

# EL RETO DE LA SUPERVIVENCIA EN CÁNCER EN EL ADULTO: EL PROGRESO TERAPÉUTICO DESDE LA PERSPECTIVA DEL CLÍNICO

THE CHALLENGE OF CANCER SURVIVAL IN ADULTS: THERAPEUTIC PROGRESS FROM THE PERSPECTIVE OF THE CLINICAN

Por el Excmo. Sr. D. EDUARDO DÍAZ-RUBIO GARCÍA

Académico de Número

### CONOCIMIENTO ACTUAL DE LA MORFOLOGÍA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR: REPERCUSIONES CLÍNICAS

CURRENT KNOWLEDGE OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT MORPHOLOGY: CLINICAL IMPLICATIONS

Por el Ilmo. Sr. D. José Ramón Mérida Velasco

Académico Correspondiente

# EL RETO DE LA SUPERVIVENCIA EN CÁNCER EN EL ADULTO: EL PROGRESO TERAPÉUTICO DESDE LA PERSPECTIVA DEL CLÍNICO

### THE CHALLENGE OF CANCER SURVIVAL IN ADULTS: THERAPEUTIC PROGRESS FROM THE PERSPECTIVE OF THE CLINICAN

Por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García

Académico de Número

#### Resumen

Se estima que uno de cada 3 españoles va a padecer un cáncer a lo largo de su vida siendo éste el determinante del 25% de las muertes. La parte amable es que la supervivencia global a 5 años se sitúa en el 66%. En el futuro será preciso revisar el modo en que se están realizando los ensayos clínicos para la aprobación de fármacos, así como abordar el tema de los largos supervivientes y la financiación en cáncer. Además deberá incrementarse la política de prevención primaria y secundaria, incluyendo tanto el cribado como el diagnóstico precoz y el asesoramiento genético.

### Abstract

It is estimated than one out of 3 people in Spain will suffer of cancer along the life. In fact cancer is responsible for the 25% of deaths in our country. The good news is that the overall survival at five years is around 66%. For the future it will be necessary to review the way we are developing clinical trials in order to approve the drugs by the regulatory agencies. Other important topics is how to approach the long survivor and also the economic issues related to it. In addition it will be also critical to establish the adequate policy for the prevention of cancer (primary and secondary) including the early diagnosis, the screening and the genetic counsel.

### LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

El cáncer es sin lugar a dudas un importante problema epidemiológico de enorme resonancia social, lo que viene derivado de su frecuencia y de su impacto emocional. El cambio que se ha producido tanto en lo que se refiere a su incidencia como en la mortalidad y en curaciones en los últimos 100 años ha sido verdaderamente impresionante. Efectivamente a principios del siglo xx el cáncer ocupaba el séptimo lugar entre las causas de muerte de los españoles. si bien es verdad que la esperanza de vida era de tan sólo 34 años para los varones y de 36 años para las mujeres. En la medida en que se han resuelto las enfermedades infecciosas, y la salubridad ha sido un logro, la esperanza de vida de los españoles ha cambiado de manera tan radical que en el siglo XXI la esperanza de vida para los varones es de 77 años y para las mujeres de 83 años. Indudablemente el costo ha sido el envejecimiento de la población y la aparición de más casos de enfermedades como el cáncer. Se estima que uno de cada 3 españoles va a padecer un cáncer a lo largo de su vida en el momento actual, y que el cáncer es el determinante del 25% de las muertes. Eso hace que cáncer se sitúe hoy en segundo lugar en fallecimientos en los españoles detrás de las enfermedades cardiovasculares (figura 1).

### LOS LOGROS

La parte amable es que la supervivencia global (SG) a 5 años ha aumentado de manera evidente. Así según los datos de la American Cancer Society (Cancer Facts and Figures 2009) la supervivencia a 5 años en Estados Unidos ha pasado desde 1975 en que se situaba en el 50% al 66% en el año 2004, lo que supone un incremento de 16 puntos (1, 2, 3, 4, 5). Por lo que respecta a España según los datos disponibles de EUROCARE 4 la supervivencia relativa a 5 años es del 61.5%, superior a la media Europea que es del 56% (15, 16).

Estos datos deben ser tamizados en función del tipo de cáncer, de modo que según los datos de la American Cancer Society podríamos clasificarlos de la siguiente manera: 1) tumores en los que la supervivencia global relativa a 5 años es superior al 75% (próstata, tiróides, testículo, melanoma, mama, linfoma Hodgkin, endometrio

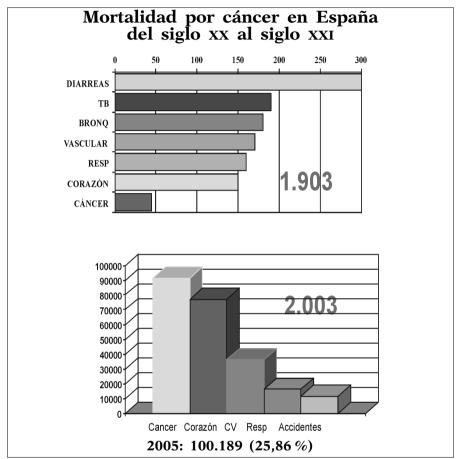


Figura 1. Mortalidad por Cáncer en España en relación con otras enfermedades en 1903 y en 2003.

y vejiga), 2) tumores en los que la SG a 5 años se encuentra entre el 50-75% (cérvix, riñón, colon, recto, linfomas no-Hodgkin, laringe, cavidad oral y leucemias), 3) tumores en los que la SG a 5 años está entre 25-50% (ovario, cerebro, mieloma y estómago) y 4) tumores con SG a 5 años menor del 15% (esófago, pulmón, hígado y páncreas) (figura 2) (1, 2, 3, 4, 5).

Por lo tanto el progreso ha sido muy diverso y aunque en algunos tumores el incremento de supervivencia ha sido verdaderamente importante en otros ha sido prácticamente ridículo. Este progreso en todo caso ha sido debido a múltiples motivos, y de entre los

## Supervivencia del cáncer a 5 años (American Cancer Society)

Mayor del 80%	Próstata Tiróides Testículo Melanoma Mama Linfomas Hodgkin Endometrio Vejiga
50-75%	Cervical Riñón Colon y Recto Linfoma No Hodgkin Laringe Cavidad Oral Leucemia
25-50%	Ovario Cerebro Mieloma Múltiple Estómago
Menor del 18%	Esófago Pulmón Hígado Páncreas

FIGURA 2. Supervivencia a 5 años dependiendo del tipo de cáncer de acuerdo a la American Cancer Society.

cuales cabe destacar los siguientes: 1) cambios epidemiológicos, como los producidos en el cáncer de estómago, donde el mayor control de la infección por el H. Pylori, y el abandono de conservantes como nitratos y aminas, conjuntamente con los frigoríficos domésticos, ha reducido de manera drástica su frecuencia, 2) hábitos, como el consumo del tabaco que ha significado un aumento exponencial de la frecuencia del cáncer de pulmón y otros relacionados. Otro caso del mayor interés es la aparición de cánceres asociados a virus como el cérvix y el virus del papiloma humano (VPH), o el de hígado y la hepatitis B, 3) la prevención primaria, cuyo ejemplo más significativo puede centrarse en la educación para evitar el consumo del tabaco, lo que se ha traducido en una disminución esperanzadora de los casos de cáncer de pulmón en el varón, 4) el diagnóstico precoz y la puesta en marcha de programas de cribado tanto para el cáncer de mama, colon y cérvix. El ejemplo del cáncer de mama es sin duda significativo ya que aunque se diagnostiquen más casos su mortalidad ha disminuido de manera asombrosa, 5) un diagnóstico más temprano, lo que es válido para prácticamente todos los tipos de tumores, y 6) un tratamiento más eficaz (figura 3).

## Causas de los cambios en la incidencia y mortalidad del cáncer

- Cambios epidemiológicos
- Hábitos
- Prevención precoz
- Diagnóstico más temprano
- Tratamiento más eficaz

FIGURA 3. Causas de los cambios de la incidencia y mortalidad en cáncer en los últimos 50 años.

En el apartado terapéutico la cirugía sigue siendo el arma más eficaz y sin duda la base del tratamiento oncológico en la mayoría de los casos. También la radioterapia ha supuesto un avance extraordinario especialmente en los tumores localizados. Sin embargo en ambos casos no es esperable que se produzcan grandes avances en los próximos años. En cuanto a los tratamientos médicos el camino está empezando y se presenta con un extraordinario potencial de futuro gracias a la moderna quimioterapia y especialmente a los avances producidos en la generación de nuevas dianas terapéuticas debido al inmenso auge y empuje de la biología molecular (1, 2, 3, 4, 5). Esta era sin duda determinará cambios importantísimos en el tratamiento del cáncer. Es el momento de la oncofarcogenómica (11, 12, 13, 14).

### EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

En todo caso algo debe cambiar en el desarrollo de fármacos y finalmente en su aprobación. Es preciso que se desarrollen marcadores moleculares predictivos de eficacia y aproximarnos a un tratamiento si no individualizado al menos por grupos de pacientes (6). Un ejemplo demoledor lo tenemos con el trastuzumab y el cáncer de mama, ya que si no se hubiera hecho una preselección con el oncogen HER-2 mediante el análisis de su sobreexpresión en los

ensayos clínicos, se hubieran requerido más de 23.000 pacientes para demostrar un beneficio a un año del 2.4%, mientras que con la preselección utilizando la determinación del HER-2 se detectaron diferencias de 5 y 8.5 meses en estudios que tenían 469 y 192 pacientes respectivamente. La oncofarmacogenética se presenta por tanto como la gran alternativa de futuro. En este punto debería ser obligatorio guardar material tumoral y DNA en todos los ensayos clínicos que se lleven a cabo, aunque estos test no se realicen hasta pasados unos años.

En razón de todo lo expuesto resulta complicado trasladar a la práctica clínica y al paciente diversas preguntas que surgen cuando se emplean los nuevos fármacos basados en dianas moleculares, que aunque sin duda representan por regla general un progreso impresionante desde un punto de vista científico, no obstante tienen un beneficio limitado con un elevado coste de utilización. Por añadidura en la mayoría de las ocasiones no hay un marcador predictivo lo que hace que tengan que ser tratados tanto los que se benefician como los que no, con lo que supone además en términos de toxicidad sin beneficio (8, 9).

En este contexto surgen preguntas de difícil contestación que podrían ser las siguientes:

- 1. ¿Son suficientes los beneficios del tratamiento con las nuevas dianas?
- 2. ¿Vale la pena cronificar el cáncer?
- 3. ¿Son rentables estos tratamientos desde un punto de vista económico?
- 4. ¿Es preciso aplicar conceptos diferentes de farmacoeconomía en cáncer?
- 5. ¿Cuál es el papel de las agencias reguladoras en la aprobación de fármacos?
- 6. ¿Qué opina la sociedad y los pacientes frente a la evidencia científica?

Un axioma en el campo de la medicina es que un estudio científico es considerado positivo cuando el parámetro estudiado alcanza una diferencia estadísticamente significativa, y que tiene un valor arbitrario de p<0.05. Su significado es que la probabilidad de error es menor del 5 % al sacar conclusiones y por tanto en principio baja. De dicho valor de «p» se desprende que la diferencia no

es debida al azar sino a la intervención que se está haciendo. En realidad que las diferencias sean debidas al azar son menores del 5 % y por tanto los resultados se encuentran en el 95 % de los casos (error alfa y error beta). De este modo la «p» es la probabilidad de encontrar un error cuando se comparan dos o más muestras o grupos al asegurar que ambas son diferentes.

Es común que en Oncología se utilice tanto el término de beneficio absoluto como el de beneficio relativo, lo que puede inducir a errores en personas no expertas en la interpretación de un ensavo clínico. El término beneficio absoluto se relaciona con la diferencia encontrada en un momento determinado entre las dos poblaciones estudiadas y salvo excepciones es usualmente pequeño. Por ejemplo pensemos en el cáncer de mama o cáncer de colon en personas que han sido intervenidas quirúrgicamente y que reciben tratamiento adicional para combatir las posibles micrometástasis que pudieran haber quedado y que determinarán en algunos pacientes una recaída posterior. Este tratamiento advuvante tiene como objetivo reducir las probabilidades de recaída (supervivencia libre de enfermedad) y aumentar la supervivencia (supervivencia global). Habitualmente las diferencias encontradas son del orden del 2-5% que generan una diferencia de una p<0.05, y que significa que en toda la población estudiada un 2-5% de los pacientes se pueden beneficiar. El beneficio relativo por el contrario analiza sólo los casos en los que se va a producir una recaída, no de toda la población, y en el mismo estudio se observa que dicha diferencia es del 30-40% (figura 4). Ya se comprende que depende como se exprese la diferencia parece impactante o no. Por otro lado dado que son enfermedades muy frecuentes, pequeños beneficios en las curvas de supervivencia se trasladan directamente en un beneficio ostensible de muchas mujeres u hombres. Por lo tanto las agencias reguladoras a tenor de esos datos aprueban la utilización de dicho fármaco y el oncólogo lo aplica para no sustraer dicho beneficio a las personas que van a recaer. Es verdad que muchos pacientes no se van a beneficiar de dicho tratamiento, e incluso puede tener efectos secundarios, y no es menos verdad que una enfermedad cancerosa no hay que curarla dos veces: con una basta. Desde luego la solución no está en no administrar el fármaco sino como ya hemos repetido en varias ocasiones encontrar la población que más se beneficia. A través del estudio de factores pronóstico y predictivos se intenta dicha individualización, pero a pesar de todo en muchas ocasiones los grupos

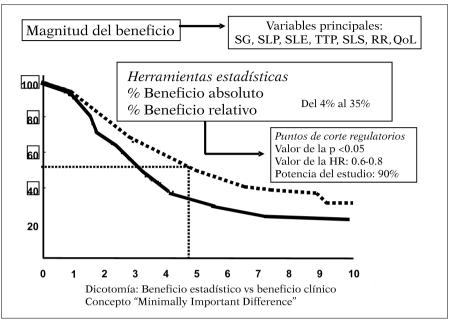


FIGURA 4. Maneras de medir el beneficio de los tratamientos médicos en cáncer (explicación en el texto).

son demasiado amplios y comprenden muy distintas poblaciones, por lo que se desconoce si esa persona se va a beneficiar o no. Es el momento de la decisión del médico, pero sobre todo del paciente.

Otro punto del máximo interés es el análisis de los resultados de unas determinadas curvas de supervivencia. Hasta hace poco el punto crítico era la mediana de supervivencia libre de enfermedad o de supervivencia global, el factor determinante en una decisión, pero en realidad este análisis tan sólo estudia lo que ocurre en un momento dado de la curva, y está influido por lo que ocurre previamente pero no tanto por lo que ocurre después. Imaginemos un tratamiento que produce un beneficio en términos discretos, por ejemplo de 8 meses de supervivencia libre de progresión (SLP) en la rama que recibe tratamiento y de 7 meses para el control. El beneficio está en un mes, e inmediatamente surge la pregunta de si este beneficio es suficiente o no. Lo cierto es que estos datos se refieren a la media y por tanto hay pacientes que pueden tener una SLP mucho más larga, de 14-15 meses, y que de no haber recibido el tratamiento no habrían obtenido dicho beneficio. Para hacer una valoración por

tanto más exacta se analiza el denominado «hazard ratio» (HR) que estudia toda la curva y no un punto concreto. En realidad genera una idea mucho más exacta de lo que se puede esperar. Si dos tratamientos son iguales el HR es de 1. Un HR de 0.7 significa que un 30% de los pacientes pueden tener un beneficio, a pesar de que la mediana pueda ser pequeña. Por otro lado también es útil utilizar intervalos de corte que pueden dar una idea más concreta de lo que está ocurriendo en un momento dado como la SLP a los 3 meses, 6 meses, 9 meses o un año.

Por lo tanto la interpretación de los resultados de un ensayo clínico es absolutamente crítica y tremendamente difícil. Para complicar más las cosas es posible que las poblaciones estudiadas en un ensayo clínico no correspondan exactamente con lo que se encuentra en la clínica del día a día, de modo que los resultados son muchas veces impredecibles cuando las diferencias son pequeñas. En realidad la pregunta es: ¿se pueden trasladar los datos de los ensayos clínicos a la práctica diaria?

La aprobación de los nuevos fármacos es un debate del mayor interés. La cuestión de ser más exigentes es sin duda controvertida (6). En todo caso el progreso ha sido en general escaso y lento, y sin embargo las reglas para la aprobación de los nuevos fármacos siguen siendo las mismas que hace años. Por ejemplo en los últimos años se han aprobado diversos fármacos cuyos resultados y trascendencia clínica es cuando menos discutible, va que beneficios de semanas o de 1-2 meses son claramente insuficientes. Son victorias estadísticas (p<0.05) pírricas que se traducen en beneficios en supervivencias escasos (6). Numerosos oncólogos están proponiendo una mayor exigencia en la p v en la «hazard ratio» (HR), lo que además se traduciría en estudios con un menor número de pacientes (7). Por ejemplo en un tumor en el que se espere un beneficio en la supervivencia libre de progresión al año, una HR de 0.8 exige para un poder del 90%, 1.148 pacientes, mientras que si esperamos una HR de 0.5 tan sólo se precisarían 116 pacientes. Es decir que con una muestra muy pequeña se encontraría un beneficio clínico de impacto claro y evidente. Diversas propuestas admiten que el corte ideal para tumores avanzados con una supervivencia media menor de 1 año (páncreas, gástrico y pulmón) se debería estar en una HR de 0.5, mientras que en aquellos en que la supervivencia es mayor de 2 años (mama, colon, ovario) la HR pueden ser más generosa (0.6-0.7). No obstante es preciso decir que lo anterior puede suponer un freno a

lo que denominamos el «fenómeno del paso a paso». Por ejemplo en el cáncer colorrectal si hubiéramos sido muy exigentes con la HR solo estaría aprobado el 5-fluorouracilo, y el filtro no lo habrían pasado fármacos que hoy consideramos esenciales como el irinotecán, el oxaliplatino, el cetuximab o el bevacizumab. El debate está abierto.

### CÓMO UTILIZAR DE MANERA EFICIENTE LOS FÁRMACOS

En el momento actual la decisión de la utilización de un determinado tratamiento la lleva a cabo el oncólogo utilizando la evidencia disponible y en base al beneficio que puede esperarse en un paciente determinado. La existencia de guías y protocolos es crítica en este aspecto, ya que ayuda a esta toma de decisiones.

En España la aprobación de un fármaco oncológico lleva un recorrido que pasa por la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), la Agencia Española del Medicamento y finalmente la farmacia de un hospital. En algunas ocasiones se añade un nuevo factor decisorio: la Comunidad Autónoma correspondiente. Obviamente la discusión del precio y si el medicamento será financiado públicamente son factores determinantes. En todo caso en España todos los fármacos frente al cáncer tienen financiación pública v están al menos teóricamente a disposición de los médicos para que puedan utilizarlo. Es evidente que la medicina debe ser eficiente y que un médico que trabaja en el sector público debe ser consciente de que los recursos son limitados. No obstante su decisión debe estar basada en la evidencia existente, el beneficio que se induce y la participación del paciente. En este contexto es evidente que pueden producirse inequidades con variaciones injustificadas entre médicos, hospitales, y CCAA que son necesario evitar. Y ahí es donde adquiere importancia los análisis de farmacoeconomía y una política de cohesión que corresponde a los políticos y decisores.

Ahora bien una vez decidido el precio, y sufragado por el sistema público el acceso de los pacientes debe ser uniforme.

En algunos países como en Inglaterra se ha adoptado un sistema, el denominado NICE (Nacional Institute for Health and Clinical Excellence) de evaluación a través de una agencia independiente que genera guías y recomendaciones para el uso de tecnología sanitaria y medicamentos. A través de este instrumento se decide si un fárma-

co es financiado públicamente o no. Con este sistema se puede estar de acuerdo o no, pero es cierto que es universal para todos los pacientes que se traten en el sector público. Obviamente puede generar inequidades derivadas de que aquellas personas que pueden pagárselo de su bolsillo tienen acceso al fármaco y aquellos que dependen exclusivamente de una financiación pública no. No me corresponde a mí hacer un análisis político o económico de las bondades o maleficios y perversidades que dicho sistema puede tener. Si por el contrario es mi obligación como oncólogo llamar la atención sobre los resultados en término de supervivencia en los diferentes tumores que se obtienen en dicho país respecto a otro, lo que ha sido publicado recientemente. Al estudiar estos datos se observa con sorpresa que la supervivencia a 5 años es menor que en nuestro país en varios puntos, y ello en todos los tumores analizados (16, 18).

Por lo tanto este sistema puede ser coste-efectivo, pero desde luego no creo que deseable para el paciente y para la sociedad. No es preciso tener una gran imaginación para pensar que la sociedad española acostumbrada a «la mejor medicina posible» no aceptaría esta rebaja en la supervivencia.

Como profesional que trabaja en el sector público es mi deber tener conciencia ética de que los recursos son limitados, pero como médico es mi obligación dar al paciente el mejor tratamiento posible si ello provoca un beneficio por pequeño que sea. Esta dicotomía es ciertamente peligrosa porque puede determinar conductas y actuaciones médicas diferentes y por tanto inapropiadas dependiendo de una gran cantidad de factores. Sustraer 3-4 meses de supervivencia a un paciente porque el tratamiento no es coste eficiente va que supera los 30.000-40.000 € en AVAC es algo que los médicos no podemos hacer. Esta cifra que hemos leído y oído hasta la saciedad por economistas, profesionales de la salud y hasta políticos es una cifra totalmente arbitraria y que podría tener sentido en el contexto de otras patologías, pero no en cáncer. Por otro lado es una cifra mágica que aparece en las discusiones de los profesionales pero jamás aceptada por el sector político y en definitiva por el pagador. Al menos en España. Una nueva filosofía basada en el riesgo compartido, es decir que solo se financiaran los casos en los que el tratamiento es eficaz, o durante un número de ciclos de tratamiento o una determinada duración en función de la eficacia, sería cuando menos más ética y solidaria, ya que permitiría tratar a los pacien562 Anales de la real

tes que se benefician del tratamiento, si bien la dimensión económica de esta alternativa debe ser motivo de negociación entre los decisores y la propia industria farmacéutica.

Otro importante punto es que si se niegan mínimos progresos, jamás daremos un salto cuantitativo mayor. En oncología todos los beneficios que se han ido produciendo se ha generado siguiendo un fenómeno de escalera o de paso a paso. Estos pequeños adelantos, que siempre son discutidos por su magnitud, determinan al cabo de años un paso de gigante. No es preciso entrar en detalles, pero en el momento actual no es previsible que en cáncer se produzcan saltos espectaculares con la incorporación de nuevos fármacos. No es el momento científico para que haya picos que sobrecojan por su dimensión, sino tendencias que no transforman bruscamente los resultados. De ahí ha nacido la frase de cronificar el cáncer. Hoy los pacientes con cáncer viven un poquito más que hace 2 años, algo más que hace 5 años y bastante más que hace 10 años. De seguir este ritmo en 15-20 años la supervivencia en cáncer será muy similar a la población que no lo tenga, pero a costa de un tratamiento crónico que no puede ser sustraido ni individualmente al paciente ni colectivamente a la sociedad.

No obstante y como hemos indicado en varios trabajos dedicados a las nuevas dianas en el tratamiento del cáncer, es preciso hacer un esfuerzo impresionante para poder tener marcadores predictivos de eficacia y de toxicidad (11, 12, 13). Ello no solo por un problema de coste sino fundamentalmente para llevar a cabo una medicina individualizada que determine que solo se trate el paciente que se beneficia y que se eviten los efectos secundarios indeseables y no asumibles para los pacientes que no se benefician.

### LOS LARGOS SUPERVIVIENTES

Uno de los grandes retos que tiene la oncología actual es atender adecuadamente a los largos supervivientes de cáncer. Piénsese que la prevalencia del cáncer en España es aproximadamente de 500.000 casos/año teniendo presente los pacientes diagnosticados en los 5 años previos. De hecho el colapso que viven nuestras consultas en los servicios de oncología médica se debe en gran medida a este fenómeno. La Estrategia de Cáncer del Sistema Nacional de Salud (17) marcó que entre lo estándares de calidad de vida se en-

contraba en un lugar principal procurar la atención necesaria a los pacientes con cáncer y a los familiares a lo largo de las distintas fases del diagnóstico, tratamiento y en las posteriores de rehabilitación o muerte. Se subrayó que se debía garantizar el acceso al control de secuelas y efectos secundarios, a la atención psicológica, al impacto emocional, al entorno familiar y social, a la rehabilitación física, a los recursos sociales, laborales y económicos. Para ello se marcaron objetivos, puntos críticos y acciones. Es indudable que para poder cumplir estos compromisos es preciso adecuar nuestras estructuras y tener los recursos necesarios, además de una muy buena conexión y colaboración con los distintos niveles de la atención sanitaria, y con una implicación absoluta de los médicos de familia. Sólo así se podrá atender esta enorme e importante demanda (figuras 5 y 6).

No puede faltar en este esbozo de la problemática del reto de la supervivencia, una mínima consideración cuando menos a los problemas económicos que se derivan y más en una época de crisis como la actual (10). A la pregunta de si se está haciendo la inversión económica adecuada, la respuesta es claramente no. La inversión en investigación, y en asistencia es totalmente insuficiente. No nos corresponde a nosotros aquí analizar modelos de financiación, pero indudablemente si no somos capaces de realizar las reformas necesarias nuestro sistema se colapsará, la insatisfacción de los pa-

### Términos usados para definir la supervivencia en el cáncer

- Supervivencia media
- Supervivencia global a 5 años
- Supervivencia específica de causa
- Supervivencia libre de enfermedad
- Supervivencia libre de progresión
- Supervivencia libre de eventos
- Supervivencia libre de síntomas

FIGURA 5. Términos usados en la supervivencia del cáncer.

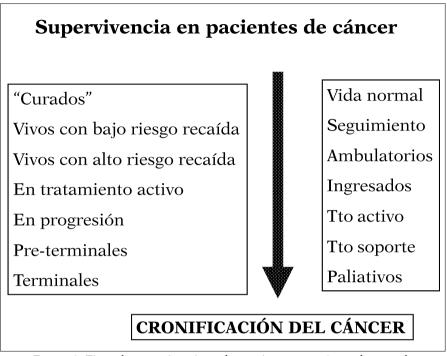


FIGURA 6. Tipos de supervivencia en los pacientes con cáncer de acuerdo a su situación.

cientes y la sociedad será cada vez mayor, la investigación no podrá trasladar los conocimientos de los logros en la ciencia básica al paciente, y desde luego habrá una enorme desmotivación de los profesionales. En base a todo ello el esfuerzo debe ser colectivo: del estado, de las CCAA, administraciones locales, de los gestores, de los profesionales y de la propia sociedad.

### UN MUNDO SIN CÁNCER

Volviendo al principio es evidente que para progresar en la supervivencia del cáncer es preciso trabajar la prevención primaria y secundaria, el consejo genético, el diagnóstico precoz, el diagnóstico por imagen, y tener tratamientos más eficaces. También es verdad que aunque el cáncer es connatural con la división celular, se puede soñar con un mundo sin cáncer. El ejemplo del cérvix y otros tumores asociados al VPH con la introducción de vacunas, abre una ventana a la esperanza a un mundo idílico donde el cáncer estuviera superado (figura 7).

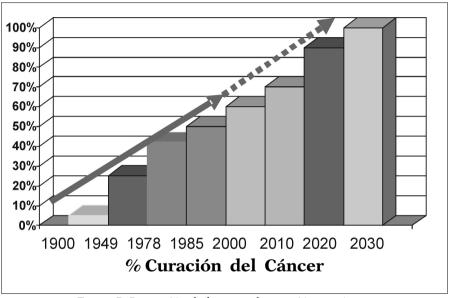


FIGURA 7. Proyección de la curva de curación en cáncer.

### BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

- 1. CLINICAL CANCER ADVANCES. 2005. «Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening A Report From the American Society of Clinical Oncology». *J. Clin. Oncol.*, 24(1)190-205, 2006.
- CLINICAL CANCER ADVANCES. 2006. «Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening – A Report From the American Society of Clinical Oncology». J. Clin. Oncol., 25(1)146-162, 2007.
- 3. CLINICAL CANCER ADVANCES. 2007. «Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening A Report From the American Society of Clinical Oncology». *J. Clin. Oncol.*, 26(2)313-325, 2007
- 4. CLINICAL CANCER ADVANCES. 2008. «Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening A Report From the American Society of Clinical Oncology». *J. Clin. Oncol.*, 27(5)812-826, 2008.
- CLINICAL CANCER ADVANCES. 2009. «Major Research Advances in Cancer Treatment, Prevention, and Screening – A Report From the American Society of Clinical Oncology». J. Clin. Oncol., 27(35)6052-6069, 2009.

6. STEWART, D.; KURZROCK, R. «Cancer: The Roads to Amiens». *J. Clin. Oncol.*, 27(3)328-333, 2009.

- 7. SOBRERO, A.; BRUZZI, P. «Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval». *J. Clin. Oncol.*, 27(35) 5868-5873, 2009.
- 8. BERGH, J. «Quo Vadis with targeted drugs in the 21st century?» *J. Clin. Oncol.*, 27(1)2-5, 2009.
- 9. TSIMBERIDOU, A.; RAITEH, F.; STEWART, D.; KURZROCK, R. «Ultimate fate of oncology drugs approved by the US food and drug administration without a randomized trial». *J. Clin. Oncol.*, 27(36)6243-6250, 2009.
- MEOPOL, N.; SCHRAG, D.; SMITH, T.; MULVEY, T.; LANGDON, R.; BLUM, D.; UBEL, P.; SCHNIPPER, E. «American Society of Clinical Oncology Guidance Statement: The Cost of Cancer Care». J. Clin. Oncol., 27(23)3868-3874, 2009.
- 11. E. Díaz-Rubio. «Nuevas dianas terapéuticas en cáncer: Fármacos frente a los receptores de tirosina quinasa». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina:* Tomo CXXIV, cuaderno primero, 171-201, 2007.
- 12. E. Díaz-Rubio. «La investigación traslacional en oncología clínica: Retos y oportunidades». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina:* Tomo CXXV, cuaderno primero, 106-122, 2008.
- 13. E. Díaz-Rubio. La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncología (tumores sólidos): cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implementación en un servicio sanitario. Medical Economics: La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica. Instituto Roche. 83-93. 2009.
- 14. E. Díaz-Rubio. Creación de la especialidad de Oncología Médica en España. Historia de la Oncología Médica en España. SEOM. 28-54. 2009.
- 15. Berrino, F.; De Angelis, R.; Sant, M., et al. «Survival for eight major cancer and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study». *The Lancet Oncology*, vol. 8(9) 773-783, 2007.
- 16. Verdecchia, A.; Francisci, S.; Brenner, H., et al. «Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EUROCARE-4 data». *The Lancet Oncology*, vol. 8(9)784-796, 2007.
- 17. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ed Ministerio de Sanidad. 2006. http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estratCancerSNS.pdf
- 18. Editorial: Does the UK really have an effective cancer plan? The Lancet Oncology volume 8, issue 9, 747, september 2007.

### **INTERVENCIONES**

### **Prof. Seoane Prado**

Muchas gracias Sr. Presidente. La lección de hoy no puede calificarse más que de lección magistral y ha superado las muy buenas que siempre nos ha dado aquí el Prof. Eduardo Díaz-Rubio, no se puede dar una revisión más completa, más detallada en tan poco tiempo como lo ha hecho de una forma tan clara, para quien no somos especialistas ha sido una lección introductoria y recapituladora como no podía esperarse mejor.

Ese mismo carácter general me sugiere una pregunta y dos comentarios. La primera pregunta es concreta, en todos los tipos de cánceres se ha visto más o menos, pero se ha visto siempre una cierta progresión hacia delante, pero llama la atención los cánceres de laringe y los cánceres orales, no sólo no progresan sino que aunque poco parecen haber retrocedido en los porcentajes de curación y supervivencia, ¿cuál es la razón para eso?, es una pregunta que surge. Los otros dos comentarios, el primero se refiere al avance incremental o al avance sísmico, es una reflexión que puede aplicarse a cualquier rama de la ciencia, los avances sísmicos ocurren sólo de vez en cuando y casi siempre por serendipia o muchas veces por serendipia y menos por procesos sistemáticos de modo que los pequeños avances acumulativos, yo creo que en oncología como en cualquier otra rama de la ciencia no se pueden despreciar en absoluto. Y la última reflexión, me venía a la mente un ensavo que leía el otro día de un químico norteamericano, Gabor Levy, que escribió un pequeño artículo de filosofía de la ciencia titulado «Química e inmortalidad», y basaba su estudio en el análisis estadístico federal norteamericano de las causas de muerte de los ciudadanos norteamericanos en los últimos años, entraba en las distintas columnas, uno se muere de accidente cerebrovascular, se muere de infarto, se muere de cáncer, se muere de enfermedades infecciosas,... pero nadie se muere de viejo, no aparece nunca en las tablas que todos tenemos que morirnos más pronto o más tarde, y por tanto este proceso incremental tendrá un límite y alcanzaremos una asíntota, la pregunta es ¿dónde podemos esperar que se encuentre esa asíntota, hacia que la curva va tendiendo?. Muchas gracias.

### Prof. Escudero Fernández

Muchas gracias Sr. Presidente. Yo me levanto con mucho gusto para felicitar el Prof. Eduardo Díaz-Rubio que nos ha vuelto a deleitar como siempre con un tema perfectamente sintetizado y muy comprensible. Evidentemente la prevención primaria y secundaria ha hecho cambiar mucho la visión del cáncer, ya lo ha dicho, pero yo

tengo que felicitarle porque siendo un oncólogo médico nos ha dicho que el primer tratamiento en el cáncer es la cirugía, efectivamente vo en la experiencia que he tenido en los cánceres de vulva, de cervix, de endometrio, de ovario y de mama, los cánceres que han empezado a ir bien, han sido aquellos que son quirúrgicos, aquellos que se pueden operar, pero la verdad que si hemos pasado de un 50 a un 66% no es porque havamos mejorado, que hemos mejorado en la cirugía, sino fundamentalmente porque hemos mejorado en el tratamiento que él ha llamado integral, el tratamiento de la cirugía v la oncología médica, oncología radioterápica. En los primeros años del siglo pasado cuando apareció el radium decían que se había acabado la vida de los ciruianos del cáncer, porque los cánceres de cuello por ejemplo se derretían como la nieve bajo el sol, y eso no es verdad, hay que compaginar la cirugía con la radioterapia y con la oncología. Y que vamos a decir del cáncer de mama, donde han cambiado las cosas, de hacer una cirugía agresiva, ahora hacemos la cirugía conservadora pero tenemos el apovo de los quimioterapeutas, tanto oncólogos como radioterápicos como médicos. El que hava dicho eso un oncólogo médico, le tengo que felicitar, vo evidentemente me he formado como cirujano y he hecho toda mi vida cirugía pero si he empezado a tener una supervivencia mayor es gracias a haber colaborado con los oncólogos médicos v los oncólogos radioterápicos y por eso el que haya puesto sobre la mesa la importancia de la cirugía siendo oncólogo médico le honra. Muchísima gracias.

### **Prof. Poch Broto**

Es de las lecciones de oncología más bonitas que he oído, es una lección espléndida y no quiero yo retrasar mucho. Lo ha citado Seoane, ha disminuido un poco la curación del cáncer de laringe, yo creo que incluso más, hay una revisión muy reciente de la Academia Americana de Otorrinolaringología, donde se hace una comparación con otros canceres y en los últimos diez años ha disminuido casi un 10% la tasa de curación. Entonces yo tengo mis ideas al respecto, se han introducido en los últimos quince años modalidades de terapia distinta de las tradicionales pero no estoy yo seguro si esto es el asunto o es otro, ¿cuál es tu opinión al respecto?

### Prof. Lucas Tomás

Excelente conferencia la que nos ha dado el Prof. Díaz-Rubio sobre el cáncer, en general, en el adulto. Sorprendente la forma sistemática como lo ha ido explicando de tal manera que hemos entendido cada uno de los pasos aunque sean áreas de especialidad, diferente de cada uno de nosotros. De lo que ustedes manejan en este momento los oncólogos clínicos a los conceptos que se manejaban hace 30 años todo un mundo. La experiencia clínica es mucho mayor, el apoyo pluridisciplinario es ahora evidente y también el estudio bioestadístico les da una seguridad en todos y cada uno de los apartados del cáncer.

Solamente una observación que es a la vez pregunta: después de tantos años dedicado a la estomatología y a la cirugía máxilofacial tengo que decir que prefería los tumores de origen mesenquimales en los niños y en los adultos, como son los sarcomas y sus diferentes tipos: Ewing, osteosarcoma, fibrosarcoma, etc.. Significaba hacer una gran cirugía pero podíamos pensar inmediatamente en plantear la reparadora puesto que aquellas personas sobrevivían en una gran cantidad.

A parte estaban los enfermos con tumores de origen epitelial. Tumores planos con leve hundimiento de la mucosa o bien esofíticos que tenían un aspecto granuloso y blanquecino en algunas zonas. Esos tumores siempre venían acompañados de adenopatías locolegionales, prilaterales y contralaterales.

La terapéutica obviamente era la quirúrgica y gracias a la técnica de Hayes Martin y la disección radical de cuello salían adelante muchos pacientes pero muchos menos, sin la menor duda, que aquellos que tenían tumores de origen mesenquimal.

La pregunta es si es cierto que las técnicas modernas de identificación de lesiones, usted ha hecho referencia al PET, son capaces de reconocer la mayoría de las adenopatías pero no de menores de un cierto tamaño. Nos encontramos ante la duda de si realmente existen esas microadenopatías. Tengo que decirle que en el área máxilofacial cuando se intenta identificar las adenopatías la exploración, por detrás de la nuca, y conseguíamos encontrar adenopatías de tamaño mínimo. Estos aparatos, estoy seguro, que en pocos años podrán identificar esas microadenopatías, que son tan importantes.

A parte quiero hacerle un comentario y es el caso de los «segun-

dos primarios» en los tumores epiteliales derivados, del carcinoma de células escamosas.

Después de un tratamiento, todo lo radical que se quiera, de un cáncer epidermoide de cavidad oral el paciente vuelve para hacer una revisión local y nos encontramos con que ha aparecido un tumor exactamente igual al primero, que no es metástasis del mismo y que está en la faringe, laringe, esófago o incluso el pulmón. Son tumores exactamente iguales que aparecen después de 6 meses o de 4 años y que significa reiniciar, por cierto con muy mal pronóstico, toda la terapéutica pero a otro nivel.

Si que me gustaría saber su criterio sobre este tipo de tumores porque eso ya se escapa a la experiencia quirúrgica de los especialistas de la región de cabeza y cuello.

### CONOCIMIENTO ACTUAL DE LA MORFOLOGÍA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR: REPERCUSIONES CLÍNICAS

# CURRENT KNOWLEDGE OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT MORPHOLOGY: CLINICAL IMPLICATIONS

Por el Ilmo, Sr. D. José Ramón Mérida Velasco

Académico Correspondiente

### Resumen

Los denominados desórdenes internos de la articulación temporomandibular (ATM) se caracterizan por un desplazamiento del disco que actúa como un obstáculo al movimiento de la articulación provocando un sonido («clic») y una incapacidad para abrir la boca. Estos desórdenes pueden ir acompañados de dolor. Los desórdenes internos de la articulación son la patología no inflamatoria más común de la ATM, observándose las alteraciones morfológicas, desplazamientos del disco, incluso en sujetos asintomáticos. En este proceso parece estar implicado el músculo pterigoideo lateral. Nuestra exposición tratará de relatar la posible secuencia de los hechos morfológicos que acontecen en estos desórdenes y su influencia en los cambios observados en la zona posterior de la articulación.

### Abstract

The internal derangements of the temporomandibular joint (TMJ) are characterized by a displaced disk that acts as a obstacle to the joint movement causing a sound (click) associated with limited mandibular opening. These disorders can be accompanied by pain. The joint internal derangements are the most common inflammatory pathology of the TMJ, observing morphological changes, disk displacement, even in asymptomatic individuals. In this process seems to be involved the lateral pterygoid muscle. Our discussions

sion will attempt to relate the possible sequence of morphological events that occur in these disorders and their influence on observed changes in the posterior region of the joint.

La articulación temporomandibular (ATM) es una diartrosis, formada por la porción escamosa del hueso temporal y el cóndilo de la mandíbula (fig. 1). Estos elementos óseos están unidos por la cápsula articular y entre ellos se interpone el disco articular. Este último se fija en la cápsula articular anterior y posterior, mientras que sus porciones lateral y medial lo hacen en los polos condilares y en la cápsula (fig. 2). La interposición del disco articular establece dos cavidades independientes, una superior y otra inferior. La membrana sinovial tapiza la cápsula articular y es independiente de cada cavidad articular.

En la patología de la ATM tiene un lugar especial los denominados desórdenes internos (internal derangements). Esta patología se caracteriza por el desplazamiento del disco articular, que actúa como un obstáculo al movimiento de la articulación provocando un sonido («clic») y una incapacidad para abrir la boca. Estos desórdenes pueden ir acompañados de dolor (Leeuw, 2008; Laskin, 2009). Los desórdenes internos de la articulación son la patología no inflamatoria más común de la ATM, observándose las alteraciones morfo-



Fig. 1. La articulación temporomandibular está formada por la escama del temporal y el cóndilo de la mandíbula.



Fig. 2. El disco articular se interpone entre la superficies articulares temporomandibulares fijándose en los polos condilares interno y externo.

lógicas, desplazamientos del disco, incluso en sujetos asintomáticos (Molinari y cols., 2007). Los estudios de imagen han encontrado desplazamientos del disco en 23% a 33% de voluntarios asintomáticos (Tasaki y cols., 1996; Westesson y cols., 1998). Teóricamente, el disco puede cambiar de posición en diferentes grados y en cualquier posición (anterior, medial, lateral, posterior). Sin embargo, rara vez el desplazamiento es puro. El tipo más frecuente es el desplazamiento anteromedial (Nebbe y cols., 2000; Larheim y cols., 2001).

Se han sugerido numerosas hipótesis para tratar de explicar el desplazamiento anteromedial del disco. Así, Carpentier y cols. (1988) sugerían la hipotonicidad de la cabeza superior del músculo pterigoideo lateral como la posible causa de este proceso. Recientemente Taskaya-Yilmaz y cols. (2005) describen 2 tipos de inserciones del músculo pterigopideo lateral. En el tipo I, la cabeza superior se inserta en el disco articular y la cabeza inferior en la fovea pterigoidea del cóndilo mandibular. En el tipo II la cabeza superior se inserta en el disco articular y el parte superior de la fovea pterigoidea. Los desórdenes internos de la ATM se producen en ambos tipos de situaciones.

574 ANALES DE LA REAL

Ahora bien, según estos autores parece estar implicado como causa inicial del desplazamiento del disco, el espasmo del músculo pterigoideo lateral, siendo la atrofia y degeneración del músculo una consecuencia del desplazamiento del disco. Por su parte, Haddioui y cols. (2005) consideran que la estructura penniforme del músculo asociado a la relación que mantiene con la eminencia articular temporal, que sirve como polea de reflexión del músculo, podría estar implicado en esta patología Otros por su parte han sugerido la heterogeneidad de la cabeza superior del músculo pterigoideo lateral como un factor determinante en el desplazamiento del disco (Desmons y cols., 2007; Usui y cols., 2008; Matsunaga y cols., 2009).

En 1993, publicamos un artículo en el que señalábamos que la cabeza superior del músculo pterigoideo lateral se insertaba en los 2/3 anterointernos del disco articular temporomandibular y en la parte superior de la fóvea pterigoidea del cóndilo mandibular, mientras que la cabeza inferior lo hacía en la fovea pterigoidea del cóndilo mandibular. Por otro lado, fibras del músculo temporal y fibras del fascículo profundo del músculo masetero, se insertaban en el 1/3 lateral del disco articular (figs. 3 y 4) (Mérida y cols., 1993). Nuestras observaciones se referían tanto al periodo fetal como al adulto, confirmando las descripciones de Couly y cols (1975) y Le Toux y cols.

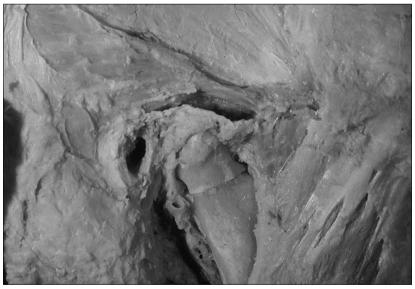


Fig. 3.- El fascículo posterior del músculo temporal y el profundo del masetero se insertan en la lámina premeniscal.



Fig. 4. Disección de los fascículos del masetero y temporal que se inserta en la lámina premeniscal. Los dos tercios anterointernos de esta lámina sirven de inserción a la cabeza del músculo pterigoideo lateral.

(1989). Para nosotros las inserciones de los músculos temporal y masetero no eran simples variaciones del sistema muscular, tal y como había sido descrito (Le Double, 1897), sino que eran constantes. Recientemente, nuestras observaciones han sido corroboradas por Matsunaga y cols (2009). Además nosotros sugerimos que estas inserciones en el disco articular, tratarían de contrarrestar la tendencia a desplazar el disco en dirección anteromedial que tendría la cabeza superior, máxime cuando los tres músculos, masetero, temporal y cabeza superior del pterigoideo lateral, actuarían durante el cierre de la mandíbula.

Habría que preguntarse como afectarían estos cambios morfológicos a la zona posterior de la articulación. En un articulo publicado en el 2007, nosotros insistíamos en que la cápsula posterior de la ATM corresponde a la denominada zona bilaminar del disco (Mérida y cols. 2007). Y entre los refuerzos que presenta esta zona se encuentra el ligamento discomaleolar, localizado en la parte posteromedial de la cápsula articular (fig. 5) (Mérida y cols. 1997; Rodrí-

576 ANALES DE LA REAL

guez y col., 1998; Mérida y cols., 2008). Por tanto parece obvio que estas formaciones se pueden ver afectadas por los desplazamientos anteriores del disco. Así, se ha indicado que este proceso de desplazamiento del disco produce cambios fisiológicos en la articulación. El disco tiene poca capacidad de remodelación, pero otros tejidos articulares si que se pueden remodelar (cápsula, ligamentos y tejido retrodiscal). Así se ha informado de la transformación fibrosa y vascularización disminuida del tejido retrodiscal en sujetos que tienen esta patología (Molinari y cols. 2007). Estos hechos fueron descritos anteriormente, ya que la inserción posterior del disco articular, era la primera área inflamatoria de la ATM y el lugar de elección para la biopsia (Gynther y cols., 1994; Pereira y cols., 1996).

Por su parte, Holmlund (2007) sugiere que el disco desplazado anteromedialmente afecta a la parte posteriormedial del disco, produciendo un proceso inflamatorio, que conlleva una lesión sinovial, lo que provoca una disminución de capacidad de lubrificación con un agravamiento del proceso degenerativo.

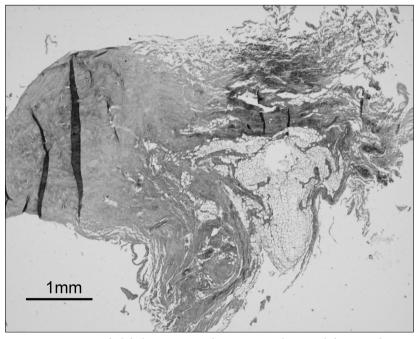


Fig. 5. Corte sagital del disco y cápsula posterior de un adulto, teñido con tinción de Gallego. En la parte superior de la cápsula (denominada zona bilaminar del disco) se observan las fibras elásticas que constituyen el ligamento discomaleolar.

Desde esta perspectiva, parece que un problema de la parte anterior de la articulación, debido al músculo pterigoideo lateral o bien a otros músculos relacionados con el disco articular, provoca un cambio en la morfología articular, ya que se produce un desplazamiento anterior o anteromedial del disco, que a su vez remodela y lesiona la parte posterior, esencialmente la membrana sinovial, provocando cambios degenerativos en la articulación.

Esta hipótesis sugerida, no esta corroborada experimentalmente ya que los estudios de esta articulación tiene una serie de problemas de estudio epidemiológico, tal y como han sido reflejados en la reciente revisión de Koh y cols (2009). Estos autores señalan que existe una gran heterogeneidad en el plan de estudio de los desórdenes internos de la ATM, en los métodos de examen clínico y en los criterios diagnósticos., por lo que sugieren mejorar la información sobre las muestras, técnicas de examen, diagnósticos, resultados. En definitiva, se requiere estandarizar los protocolos de estudio y diagnóstico de los desórdenes internos de la ATM para poder alcanzar conclusiones válidas.

# BIBLIOGRAFÍA

- CARPENTIER, P.; YUNG, J.; BONNET, R. M. (1988). «Insertions of the lateral pterygoid muscle: an anatomic study of the human temporomandibular joint». *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 46:477-482.
- Coully, G.; Hureau, J.; Vaillant, J. M. (1975). «Le complexe dynamique du ménisque temporo-mandibulaire». *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, 76:597-605.
- Desmons, S.; Graux, F.; Atassi, M.; Libersa, P.; Dupas, P. H. (2007). «The Lateral Pterygoid Muscle, a Heterogeneous Unit Implicated in Temporomandibular Disorder: A Literature Review». *J. Craniomandibular Practice*, 25:283-290.
- GYNTHER, G. W.; HOLMLUND, A. B.; REINHOLT, F. P. (1994). «Synovitis in internal derangement of the temporomandibular joint: correlation between arthroscopic and histologic findings». *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 52:913-917.
- HADDIOUI, A. E.; LAISON, F.; ZOUAOUI, A.; BRAVETTI, P (2005). «Functional anatomy of the human lateral pterygoid muscle». *Surg. Radiol. Anat.*, 27:271-286.
- HOLMLUND, A. (2007). «Disc derangements of the temporomandibular joint. A tissue-based characterization and implications for surgical treatment». *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 36:571-576.
- Koh, K.-J.; List, T.; Petersson, A.; Rohlin, M. (2009). «Relationship between clinical and magnetic resonance imaging diagnoses and findings in degenerative and inflammatory temporomandibular joint diseases: a systematic literature review». *J. Orofac. Pain.*, 23:123-139.

578 Anales de la real

LARHEIN, T.; WESTESSON, P.; SANO, T. (2001). «Temporomandibular joint disk displacement: comparison in asymptomatic volunteers and patients». *Radiology*, 218:428-432.

- LASKIN, D. M. (2009). «Arthrocentesis for the Treatment of Internal Derangements of the Temporomandibular Joint». *Alpha Omegan*, 102:46-50.
- LE DOUBLE, A. F. (1897). Traité des variations du système musculaire de l'homme et de leur signification au point de vue de l'anthropologie zoologique. Vol. 1, Paris, Rein-wald p. 38.
- LE TOUX, G.; DUVAL, J. M.; DARNAULT, P. (1989). «The human temporomandibular joint: current anatomic and physiologic status». *Surg. Radiol. Anat.*, 11:283-288.
- LEEUW, R. (2008). «Internal Derangements of the Temporomandibular Joint». Oral Maxillofacial Surg. Clin. North. N. Am., 20:159-168.
- MATSUNAGA, K.; USUI, A.; YAMAGUCHI, K.; AKITA, K. (2009). «An anatomical study of the muscles that attach to the articular disc of the temporomandibular joint». *Clin Anat.*, 22:932-940.
- MÉRIDA, J. R.; RODRÍGUEZ, J. F.; JIMÉNEZ, J. (1993). «The relationships between the temporomandibular joint disk and related masticatory muscles in humans». *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 51:390-395.
- MÉRIDA, J. R.; RODRÍGUEZ, J. F.; JIMÉNEZ, J (1997). «Anterior Tympanic Artery: Course, Ramification and Relationship with the Temporomandibular Joint». *Acta Anat.*, 158:222-226.
- MÉRIDA, J. R.; RODRÍGUEZ, J. F.; DE LA CUADRA, C.; MÉRIDA, J. A.; SÁNCHEZ, I. (2007). «The Posterior Segment of the Temporomandibular Joint Capsule and Its Anatomic Relationship». *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 65:30-33.
- MÉRIDA, J. R. (2008). «¿Está definido el segmento posterior de la cápsula articular temporomandibular?» Anales de la Real Academia Nacional de Medicina: Tomo CXXV, Cuaderno 1º: 145-153.
- Molinari, F.; Manicone, P. F.; Raffaelli, L.; Raffaelli, R.; Pirronti, T.; Bonomo, L (2007). «Temporomandibular joint soft-tissue pathology, I: Disc abnormalities». *Semin Ultrasound CT MR.*, 28:192-204.
- NEBBE, B.; MAJOR, P. W. (2000). «Prevalence of TMJ disc displacement in a pre-orthodontic adolescent sample». *Angle Orthod.*, 70:454-63.
- Pereira, F. J.; Lundh, H.; Eriksson, L.; Westesson, P. L. (1996). «Microscopic changes in the retrodiscal tissues of painful temporomandiablar joints». J. Oral. Maxillofac. Surg., 54:461-468.
- Rodríguez, J. F.; Mérida, J. R.; Mérida, J. A.; Jiménez, J. (1998). «Anatomical considerations on the discomalleolar ligament». *J. Anat.*, 192:617-621.
- Tasaki, M. M.; Westesson, A. M.; Isberg y cols. (1996). «Classification and prevalence of temporomandibular joint disk displacement in patients and symptom-free volunteers». Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop., 109:249-262.
- Taskaya-Yilmaz, N.; Ceylan, G.; Incesu, L.; Muglali, M. (2005). «A possible etiology of the internal derangement of the temporomandibular joint based on the MRI observations of the lateral pterygoid muscle». *Surg. Radiol. Anat.*, 27:19-24.
- USUI, A.; AKITA, K.; YAMAGUCHI, K. (2008). «An anatomic study of the divisions of the lateral pterygoid muscle based on the findings of the origins and insertions». *Surg. Radiol. Anat.*, 30:327-333.
- WESTESSON, P. L.; LARHEIM, T. A.; TANAKA, H. (1998). «Posterior disc displacement in the temporomandibular joint». *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 56:1266-1273.

#### **INTERVENCIONES**

## Prof. Seoane Prado

Mis disculpas al Presidente por mis reiteradas intervenciones. Una pregunta de lego, que a lo mejor para el especialista es ingenua, esas imágenes tan bonitas en movimiento de la articulación en los videos ¿son realizadas sobre cráneo diseccionado o son imágenes artroscópicas sobre paciente vivo?, por mi parte mi felicitación por su brillante y apasionada intervención.

# Prof. Guillén García

Muchas felicidades por esta excelente exposición y como siempre lo llena de grandes conocimientos, arrastras, y todos te hemos seguido con mucho interés. Realmente hay ya visiones de artroscopia como sabes, y con el artroscopio pequeño de pequeñas articulaciones se pueden entrar ahí como se está haciendo en el dedo gordo del pie, pero en esta articulación tan móvil, claro que la sinovial llora si la golpeas, el llanto de la sinovial hubiera ocurrido, pero lo que pasa es que no toda la membrana sinovial está dispuesta a llorar, por eso hay una sinovial fibrosa, otra etc, él lo conoce mejor que vo, v los sectores de esa es diferente, por supuesto porque con un máxilofacial estamos viendo algo de esto en el artroscopio sin cables para hacerlo muy fácil, las imágenes que están a tu disposición, ¿no sería que esta articulación como el hombro resultara una cápsula redundante? porque toda aquella que tiene una gran movilidad terminan teniendo mucha grandeza de tamaño, esto es tan conocido como los nadadores, por ejemplo el equipo de Estados Unidos de nadadores termina haciendo artroscopias y con láser retraen la cápsula haciéndola más pequeña, como calentando algo se pierde agua, guizá, y lo que si estoy de acuerdo es en retroarticular y no retrodiscal, estov totalmente de acuerdo, pero ese tejido ¿no podría retraerse? querido José Ramón, porque es posible que alguna de estas articulaciones en ese «clip» que muchas veces consultan y luego desaparece, haya podido haber una acción redundante de tamaño por ser una articulación muy similar a otra. Te felicito, muchas gracias.

580 ANALES DE LA REAL

#### Prof. Poch Broto

Has estado muy bien. Es una conferencia muy bonita con imágenes realmente soberbias, además que son personales y pertenecen al propio departamento y efectivamente la articulación es muy compleja, sólo una pregunta, primero una afirmación que es que tienes razón, efectivamente hay una enorme cantidad de pacientes que acuden al otorrino porque creen que tienen un dolor de oídos y no les cabe en la cabeza que no tienen nada en el oído, no lo conciben, las vías son muy compleias. Lucas vo estoy seguro que me dará la razón, cuando les mandamos a los enfermos a los cirujanos maxilofaciales, pero también hay un aspecto que vo guerría preguntar: «dice ...la articulación es muy compleja, hay dos músculos, tiene dos compartimentos...», realmente no es una sola articulación, son dos articulaciones, y ahí viene la complejidad, es una articulación doble simétrica y sinérgica y entonces muchas veces son los dos equilibrios. Habéis estudiado enormemente los mecanismos de anteropulsión y retropulsión de la articulación pero raramente se estudian algunos que dan lugar a una gran cantidad de patología que son de lateropulsión, la articulación tiene una gran capacidad para moverse lateralmente y en muchas ocasiones determinados tipos de mordida determinan que sencillamente la articulación, uno de los dos lados. tenga una altura distinta de la otra, y eso se empieza a conocer más hoy porque cuando pasa uno de estos, muchas veces para mandarle ya al enfermo estudiado al máxilofacial o el estomatólogo le haces una resonancia nuclear magnética, es decir, son curiosidades, desde luego la conferencia es fantástica, y la vas a volver a repetir en mi departamento para que se enteren los otorrinolaringólogos que tengo a mi cargo. Muchas gracias.

## Prof. Lucas Tomás

Hay que reconocer la envergadura de la conferencia científica del Prof. Mérida acerca de la anatomía y función de la articulación temporomandibular. Muchas cosas se pueden decir, pero haré algún breve comentario de algunos puntos.

En primer lugar, gracias por la imagen en la que se ve el movimiento del menisco en dos situaciones especiales, especialmente cuando aparece de forma brusca, tirado hacia atrás, para recuperar la posición defensiva y evitar que choquen las dos superficies óseas. Es el momento del chasquido o craquement. Nunca había visto esta imagen. Siempre me imaginaba que podría ser así, pero nunca había tenido posibilidad de acceder a ellas.

En segundo lugar coincidir con usted que es una articulación compleja. Tal vez la más compleja del organismo y que necesita un equilibrio permanente. Bilateral y compensatorio en caso de que haya fracasado en uno de los lados. El disco, estoy de acuerdo con usted, es el centro que defiende a todo el sistema articular tal y como decía Laskin.

Todo lo demás que ha añadido usted en esta conferencia, me llama la atención la forma de interpretar las áreas mínimas en cuanto a tamaño, enormes en cuanto función y mucho mayores en cuanto a la potencia del sistema muscular. Queda la duda por qué cuando se dan tantas alteraciones hay un 25% de los casos que no tiene dolor. Y otros casos que parece que hay menos lesión duelen de forma intensa y crónica.

En tercer lugar quiero añadir que debemos hablar de articulaciones temporomandibulares o cardiomandibulares porque siempre funcionan, de forma sincrónica o asincrónica, la derecha y la izquierda. Pero queda una tercera parte de la articulación que es la oclusión dentaria, la proyección clara del sistema de la articulación fosacúspide dentaria sobre las dos eminencias articulares de la zona de la ATM derecha e izquierda.

Me parece muy interesante el trabajo que asigna al ligamento discomaleolar y sobre todo estoy de acuerdo con que el área posterior de la articulación no se debe llama retrodiscal sino retroarticular porque no tiene que ver nada con la articulación. También estoy de acuerdo con que es posible que en los casos en que hay dolor, el dolor sea por las terminaciones nerviosas que están alrededor de esta membrana sinovial.

Otra cosa son los dolores irradiados hacia la zona del esternocleidomastoideo, temporal y nuca. Entendemos que los dolores simulan cefaleas parietales o en el cuello lateral pero también debemos buscar los músculos de la nuca que son los que mantienen una posición adecuada la cabeza en el acto de comer o de deglutir.

Y un comentario personal: a mi me ha dado siempre mucho miedo entrar en la articulación con técnicas de punción, biopsia, etc. A parte por el riesgo que hay de infectar una zona compleja porque no sabíamos exactamente lo que íbamos a encontrar en una zona 582 Anales de la real

donde solamente hay líquido articular. Siempre me ha dado miedo hacer artroscopia en esta zona pero actualmente los artroscopios mini, tal vez la lesión (iatrogenia) que podamos producir sea menor y aporten tanto como hemos visto en las imágenes maravillosas que nos han enseñado.

# PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Una vez más hemos asistido a una Sesión importante. Cada vez el nivel es mayor, más competitivo, y nos dice del alto contenido de las sesiones que celebramos en la Academia.

Quisiera en primer lugar destacar la conferencia del Prof. Mérida, sin duda compleja para aquellos que no somos anatomistas como él. Ha comenzado hablando de complejidad, y concretamente del la complejidad de tema que iba a desarrollar. Yo personalmente quiero felicitarle, y esta Academia también, porque estamos viviendo en estos momentos una Anatomía diferente a la que imperaba en el pasado. Esta anatomía que usa técnicas realmente novedosas acompañadas también de una anatomía funcional sin renunciar para nada a la anatomía microscópica, como él ha puesto muy bien.

En cuan al tema en concreto que nos ha traído nos ha puesto de manifiesto como se trata de una articulación tremendamente compleja, y como se está descubriendo con los años cómo muchos de los cuadros clínicos se explican por la disposición anatómica de esta articulación. Ha hecho referencia en sus estudios a ese «clip» que ha estudiado, resaltado como algo tan pequeño y aparentemente tan insignificante pero verdaderamente complejo, juega un importante papel en el desplazamiento del disco, y la importancia que la inflamación tiene en la posterior aparición de degeneración Todo explica también como muchos de los síntomas que los clínicos, maxilofaciales y también los otorrinos tienen que ver en el día a día, son muy difíciles de tratar, resultando algunos casos no solo con medidas conservadoras, sino incluso con medidas más agresivas. Solo nos queda Prof. Mérida felicitarle, recalcando el gran valor de las imágenes que nos ha traído, a la vez que animarle a seguir trabajando es esta interesante línea de interés para anatomistas y clínico.

En segundo lugar el Prof. Eduardo Díaz-Rubio, nos ha traído un tema que estimamos de enorme valor y que ha despertado también el interés de todos los presentes. El gran problema de la superviven-

cia del ser humano, como le ha preguntado el Prof. Seoane, más o menos hasta cuánto vamos a vivir, el Prof. Díaz-Rubio ha puesto el ejemplo aunque anecdótico muy representativo, como es el caso de Matusalén. El tremendo problema es que la supervivencia implica una serie de riesgos como él decía al final, ¿de qué nos vamos a morir?, ¿de suicidio? Una buena cuestión planteada que invita a la reflexión. Pero en todo ese contexto ha hecho un repaso a mi modo de ver espectacular y de una enorme brillantez. En primer lugar casi lo inicia a primeros de siglo, refiriéndose a la esperanza de vida y de que se morían las personas. Hace un siglo, se hablaba de las famosas tres C que él ha recordado como causa de muerte, los catarros, cagaleras y corazón. Posteriormente, una nueva C se incorporó. el cáncer, y más tarde de nuevo otra C, los accidentes de circulación. No ha explicado muy bien las expectativas de vida y sus cambios a lo largo del siglo XX, y ha ido pasando por diversas patologías hasta llevarlo al problema cáncer, su campo de trabajo.

No ha explicado como nos enfrentamos a una enfermedad, que hoy se puede curar, y pone cifras de curación y algunos paradigmas como es el cáncer de próstata donde se llega al 99%, mientras que en otros por el contrario como es el cáncer de páncreas la curación es testimonial. Nos ha repasado multitud de tumores, y los cambios que se han producida en las ý ultimas décadas en cuanto a tratamiento, respuesta a éste, pronostico y esperanza de vida. Se ha detenido en consideraciones de gran interés, como es la consideración del cáncer como una enfermedad crónica, y como hay que perder el miedo a esa palabra, que antes estaba vinculada a la muerte.

Ha resaltado la importancia de la multidisciplinariedad en el tratamiento de los tumores, debiendo contar no solo con la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, los oncólogos, sino incluso los médicos generales, equipo importante para obtener los mejores resultados. Ha resaltado como los avances en el campo de la quimioterapia han sido verdaderamente espectaculares, y ha hecho una crítica de gran interés al valor añadido que nos están dando los nuevos fármacos en este momento. Reiteramos nuestra felicitación al Prof. Díaz-Rubio.

Se levanta la Sesión

# SUMARIO

_	Páginas
XIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE MAYO DE 2010	
«El poder de las ideologías», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila	397
Intervenciones:	371
Del Prof. González de Posada	408
Del Prof. Rey Calero	410
«Tratamiento de la hepatitis crónica C: situación actual y perspectivas», por	
el Ilmo. Sr. D. José María Ladero Quesada	413
Intervenciones:	
De la Prof. <sup>a</sup> Carmen Maroto Vela	424
Del Prof. Casado Frías	425
Del Prof. García-Sancho	426
Del Prof. Sanz Esponera	426
Del Prof. Serrano Ríos	427
Del Prof. Rodríguez Rodríguez	429
xiv sesión científica.—día 11 de mayo de 2010	
«PET-TAC en las plataformas translacionales oncológicas», por el Excmo.	
Sr. D. José Luis Carreras Delgado	435
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	442
Del Prof. Eduardo Díaz-Rubio	443
Del Prof. Galindo Tixaire	444
«Equipos multimodalidad: una nueva visión en el diagnóstico por imagen»,	
por el Ilmo. Sr. D. Luis Peña Gutiérrez	445
Intervenciones:	
Del Prof. Eduardo Díaz-Rubio García	454
Del Prof. Munuera	455
XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 18 DE MAYO DE 2010	
«Origen y desarrollo del lenguaje», por el Excmo. Sr. D. José María Sego-	
via de Arana	461
Intervenciones:	401
Del Prof Pérez Pérez	473
Del Prof. Gracia Guillén	474
Del Prof. García Sagredo	476
Del Prof. Casado de Frías	479
Del Prof. Poch Broto	480

	Páginas
«Nuevo enfoque terapéutico de las malformaciones vasculares cerebrales complejas», por el Ilmo. Sr. D. Gregorio Rodríguez Boto	483
Intervenciones: Del Prof Seoane Prado	492
xvi sesión científica.—día 25 de mayo de 2010	
«Medición de calidad de vida en niños con dolor crónico: ¿tiene alguna utilidad clínica?», por el Ilmo. Sr. D. Francisco Reinoso Barbero	497
Intervenciones:	
Del Prof. Rodríguez Rodríguez	508
Del Prof. Nogales Espert	509
Del Prof. Seoane Prado Del Prof. Rey Calero	510 510
Del Prof. Sánchez García	511
Del Fiol. Sanchez Garcia	311
SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 1 DE JUNIO DE 2010 EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. VICENTE MOYA PUEYO	
«Discurso de precepto», por el Excmo. Sr. D. Juan José López-Ibor Aliño.	517
Intervenciones:	
Del Prof. Escudero Fernández	523
Del Prof. Nogales Espert	524
Del Prof. Alonso Fernández	524
Del Prof. Clavero Núñez	526
Del Prof. Suárez Fernández	526
De la Prof. <sup>a</sup> Fariña	527
Del Prof. Lucas Tomás	528
xvii sesión científica.—día 8 de junio de 2010	
«Los síndromes coronarios agudos. Diferencias clínicas y terapéuticas», por el Excmo. Sr. D. José Ramón de Berrazueta Fernández	533
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	545
Del Prof. García-Sancho	546
Del Prof. Sanz Esponera	546
Del Prof. Poch Broto	547
xviii sesión científica.—día 15 de junio de 2010	
«El reto de la supervivencia en cáncer en adulto: el proceso terapéutico desde la perspectiva del clínico», por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García	551
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	566
Del Prof. Escudero Fernández	567
Del Prof. Poch Broto	568
Del Prof. Lucas Tomás	569
20. 110 2000 101100	507

_	Páginas
«Conocimiento actual de la morfología de la articulación temporoman- dibular: repercusiones clínicas», por el Ilmo. Sr. D. José Ramón Mérida Velasco	571
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	579
Del Prof. Guillén García	579
Del Prof. Poch Broto	580
Del Prof. Lucas Tomás	580