

INSTITUTO DE ESPAÑA



ANALES

**REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA**

AÑO 2011 - TOMO CXXVIII

CUADERNO CUARTO

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2011 - TOMO CXXVIII
CUADERNO CUARTO
SESIONES CIENTÍFICAS



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

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

Fotocomposición e impresión: Imprenta Taravilla. Mesón de Paños, 6 - 28013 Madrid

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 18 DE OCTUBRE DE 2011

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

LAS CAUSAS DE LA DEPRESIÓN
CAUSES OF DEPRESSION

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

**PERFILANDO LOS LÍMITES DE LA SUPERVIVENCIA
EN EL TRATAMIENTO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE**

***OUTLINING THE LIMITS OF SALVAGEABILITY
IN SEVERE HEAD INJURY***

Por el Ilmo. Sr. D. GREGORIO RODRÍGUEZ BOTO

Académico Correspondiente

LAS CAUSAS DE LA DEPRESIÓN

CAUSES OF DEPRESSION

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

A tenor de las causas fundamentales o primeras, el trastorno depresivo comprende cuatro entidades nosológicas: la depresión endógena, la depresión situativa, la depresión psicógena y la depresión somatógena (también farmacógena o adictiva). Recientes avances en neurobiología permiten definir la vía patogénica común como la movilización en cascada de una serie de mecanismos neuroquímicos, neuroendocrinos y neuroinmunes, con una secuencia final celular y molecular más allá de la sinapsis.

El riesgo de depresión se multiplica por tres o por cuatro en los ancianos, los obesos, los inmigrantes, los desempleados y está presente con mucha frecuencia en los enfermos terminales con un deseo penetrante de morir. Finalmente, ocho normas preventivas personalizadas permiten disminuir el riesgo individual de depresión en más del cincuenta por ciento.

Abstract

This paper describes four nosological categories of depressive disorder according to the fundamental or prime cause: endogen depression, situative depression, psychogen depression and somatogen (also pharmacogen or addictive) depression. Recent advances in neurobiology provide the commun pathogenic mechanism distributed in neurochemical, neuroendocrine and neuroimmune factors, with at the end a cellular and molecular sequence beyond the synapse.

There is an increased risk of depression multiplied by three or four in the elderly, obese, unemployed and immigrant and it is very frequent in terminally ill patients with a pervasive desire for death. Finally, eight personalized preventive guidelines enable to decrease the individual risk of depression in more than a fifty per cent.

1. EL PUZZLE CAUSAL DE LA DEPRESIÓN

Aquí presento la relación lineal de las series de factores que suelen valorarse como los responsables de la determinación del trastorno depresivo. Son como las piezas del puzzle causal de la depresión:

1. *La transmisión genética*, localizada según los casos y los autores en distintos cromosomas, con una configuración de tipo poligénico, sustentada, por tanto, en una interacción entre varios genes, con el acompañamiento o no de algún gen específico, destacando en este sentido en los últimos trabajos el alelo largo (L) del gen transportador de serotonina 5HTTL-PR.
2. *La personalidad predepresiva*, especialmente vulnerable a los agentes ambientales depresógenos, distribuida en siete perfiles: la ciclotímica (oscilaciones del ánimo), la hipertímica, la de estilo cognitivo negativo —que además incurre en excesos de personalización o generalización—, la límite, la obsesiva y la neurótica o insegura de sí misma.
3. El antecedente de *experiencias infantiles adversas*, oscilantes entre las graves, como la privación afectiva o el maltrato físico o sexual y las difuminadas como el ambiente familiar conflictivo o problemático.
4. *El estrés severo o distrés* distribuido entre la modalidad aguda, en forma de un acontecimiento (*life event*) que crea un elevado riesgo de depresión durante los seis meses siguientes, y la modalidad continuada, integrada por una situación aflictiva, entendida como la integración dolorosa o displacentera del sujeto en su entorno, con una temática muy variopinta en ambos casos.
5. *Los elementos corporales patológicos*, que van desde una salud física precaria hasta la presencia de un trastorno somático de cierta envergadura, sin olvidar la acción causada por las drogas o los efectos colaterales de los medicamentos.

En diversos trabajos y monografías se ha impuesto la postura resignada de concebir la depresión como el resultado de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales. En las cinco agrupaciones etiológicas consignadas prevalece una intensa heterogeneidad. Además, dado que ninguna serie es imprescindible ni su presencia es constante en el origen del trastorno depresivo, apunta

la idea de que la depresión no es una enfermedad única. El primer punto de la reflexión sobre este «revoltijo causal» es, por tanto, que el trastorno depresivo no tiene una etiología homogénea ni es una enfermedad unitaria.

Tal planteamiento asistemático de la causalidad de la depresión encierra un doble desafío científico: el desafío prioritario de recomponer o deconstruir el puzzle en forma de un *sistema jerárquico*, que recoja los factores capaces por sí mismos de determinar un trastorno depresivo, a ser posible acompañado de la distinción de *varias especies nosológicas*, y el desafío complementario de esquematizar *la vía patogénica* utilizada por la causalidad primera para determinar un trastorno depresivo.

Debo excusarme ante el lector al llegar a este punto porque el espacio disponible me obliga a constreñirme a exponer la respuesta ofrecida al doble desafío en mis investigaciones recogidas en cuatro monografías que he publicado sobre la depresión^(1, 2, 3, 4), a las que agrego un amplio trabajo en prensa⁽⁵⁾.

2. EL ESTUDIO FENOMENÓLOGICO DE LA DEPRESIÓN

El estudio de los enfermos depresivos con el método fenomenológico estructural me ha permitido efectuar la ordenación de su sintomatología en cuatro dimensiones fundamentales. Todavía hoy se tiende a distribuir la sintomatología depresiva en subjetiva o psíquica y objetiva o motora, con lo cual se rompe la unidad del fenómeno. En efecto, todo fenómeno se compone de un aspecto subjetivo y un aspecto objetivo, ambos complementarios entre sí.

La distinción de las cuatro dimensiones semiológicas en el cuadro depresivo se corresponde con los vectores de la vitalidad, o sea, el plano vital de la persona (esquema 1).

⁽¹⁾ *La depresión y su diagnóstico. Nuevo modelo clínico*. Labor. Barcelona, 1988.

⁽²⁾ *Vencer la depresión con la ayuda del médico, la familia y los amigos*. Temas de Hoy. Madrid, 1994.

⁽³⁾ *Claves de la depresión*. Cooperación Editorial. Madrid, 2001.

⁽⁴⁾ *Las cuatro dimensiones del enfermo depresivo*. Instituto de España. Madrid, 2009.

⁽⁵⁾ *Factores responsables del incremento de la depresión en los últimos 60 años*. Conferencia inaugural en las Jornadas Internacionales de Filosofía. Universidad de Granada, 2011 (en prensa).

VECTOR DE LA VITALIDAD		DIMENSIÓN DE LA DEPRESIÓN	
Estado de ánimo	→	Humor anhedónico	
Impulso de acción	→	Anergia	
Capacidad de sintonización	→	Discomunicación	
Regulación de los ritmos	→	Ritmopatía	

ESQUEMA 1. Correspondencia entre los vectores de la vitalidad y las dimensiones del estado depresivo.

Estas cuatro dimensiones están unidas en bloque, de modo que se interrelacionan relativamente entre sí en la estructura depresiva, de suerte que la movilización de una de ellas puede ser suficiente para conducir a un cuadro depresivo. Las cuatro se integran formando una *estructura unitaria*, cuyo desequilibrio o desarmonía global o parcial es la base constituyente de la depresión completa o incompleta. Cada dimensión abarca una cohabitación de síntomas psíquicos y síntomas somáticos.

El cuadro clínico depresivo es extremadamente polimorfo, hasta el punto de que cada enfermo depresivo tiene un mundo con peculiaridades propias. Para aproximarnos a la comprensión del enfermo depresivo, podemos valernos de una tipología, sistematizada en depresión completa o tetradimensional y depresión incompleta distribuida entre los tipos uni, bi o tridimensional.

Las posibles ventajas ofrecidas por el *modelo tetradimensional de la depresión*, que es una construcción inductiva empírica, frente a los modelos acogidos por la clasificación internacional o el sistema estadounidense de los catálogos DSM, se resumen en el esquema 2.

POSIBLES VENTAJAS DEL MODELO TETRADIMENSIONAL DEL TRASTORNO DEPRESIVO (TD)

1. APORTAR UN CONCEPTO DEL TD, DEFINIDO COMO UN *SÍNDROME VITAL DEPRESIVO*
2. INCORPORAR LOS *SÍNTOMAS SOMÁTICOS* AL CUADRO DEPRESIVO HABITUAL
3. MAYOR *SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICA* (ÍNDICE MÁS ALTO DE CORRECTOS DIAGNÓSTICOS POSITIVOS)
4. MAYOR *ESPECIFICIDAD DIAGNÓSTICA* (ÍNDICE MÁS ALTO DE CORRECTOS DIAGNÓSTICOS NEGATIVOS)
5. REPRESENTACIÓN DEL TD EN FORMA DE UN *DEPRESOGRAMA*⁶
6. REMATAR EL SÍNDROME DISTRIBUYÉNDOLO EN *CUATRO ESPECIES DE ENFERMEDAD DEPRESIVA*
7. CONSTITUIR UNA BASE IDÓNEA PARA PROGRAMAR LA *TERAPIA PERSONALIZADA*.
8. OFRECER UNA VISIÓN DISCRIMINADA DEL TD PARA LA *INVESTIGACIÓN*

ESQUEMA 2.

⁽⁶⁾ Alonso-Fernández, F.: *Cuestionario estructural tetradimensional para la depresión*. Tea Ediciones. Madrid, cuarta edición, 1998.

3. LAS CUATRO ESPECIES NOSOLÓGICAS DEL TRASTORNO DEPRESIVO (TD)

La ordenación semiológica del TD en cuatro dimensiones me sirvió de plataforma para efectuar la investigación causal en la propia clínica, tarea que me llevó a la distinción de *cuatro especies nosológicas depresivas* (esquema 3).

LAS CUATRO ESPECIES NOSOLÓGICAS DEL TD

ENTIDAD NOSOLÓGICA	ETIOLOGÍA	PERSONALIDAD PREVIA	FORMA CLÍNICA	CURSO
DEPRESIÓN ENDÓGENA	TRANSMISIÓN GENÉTICA	CICLOTÍMICA, HIPERTÍMICA O DE COGNICIÓN NEGATIVA	CUADRO TETRADIMENSIONAL	MULTIFÁSICO UNIPOLAR O BIPOLAR
DEPRESIÓN SITUATIVA	SITUACIÓN DISTRESANTE	OBSESIVA O LÍMITE	CUADRO PROGRESIVO	VARIABLE
DEPRESIÓN PSICÓGENA	CONFLICTO INTRAPSÍQUICO	NEURÓTICA	CUADRO PARCIAL	CRÓNICO
DEPRESIÓN SOMATÓGENA	TRASTORNO CORPORAL	VARIABLE	CUADRO SOLAPADO	MONOFÁSICO
DEPRESIÓN MIXTA				

ESQUEMA 3.

Sobre esta base nosológica pluralista vengo definiendo la depresión como un *síndrome vital depresivo*:

- Síndrome, porque engloba un conjunto de síntomas que puede ser movilizado por causas diversas, responsables cada serie de ellas de una unidad nosológica depresiva.
- Vital, porque lo que se hunde en el TD (la palabra «depresión» proviene del latín *deprimere* que significa disminuir o hundirse) es el plano vital de la persona.

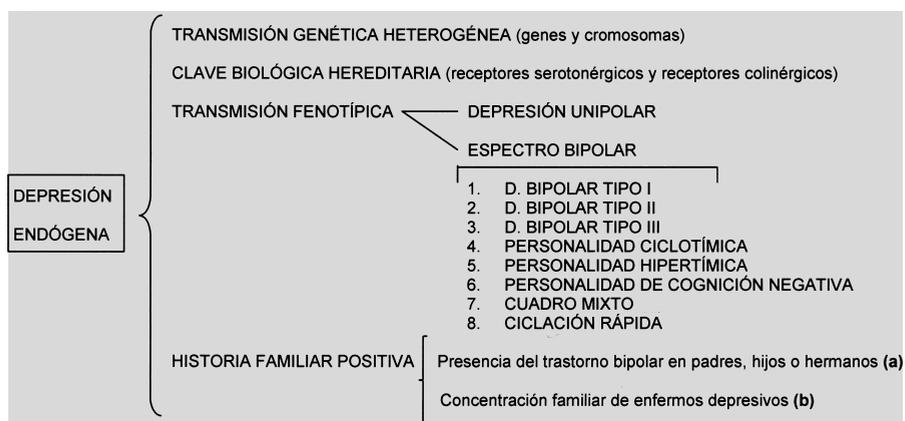
La *depresión endógena* es la entidad mórbida depresiva caracterizada por una potente intervención genética como causa fundamental, una preferencia por asentar sobre una personalidad ciclotímica (oscilaciones entre la exaltación y el abatimiento); un cuadro clínico intenso y completo (tetradimensional) y un curso multifásico (con episodios recidivantes) o crónico (prolongación superior a los dos años).

Tiene dos variantes fenotípicas: la depresión unipolar y la depresión bipolar, distinguidas entre sí porque los episodios depresivos

bipolares alternan con episodios hipertímicos o maníacos. Los episodios de depresión endógena uni y bipolar son indistinguibles entre sí (Cuéllar *et al.*)⁽⁷⁾.

La transmisión genética de la depresión endógena es muy heterogénea, si bien de tipo poligénico, o sea, basada en la interacción entre varios genes. En tanto la depresión unipolar cuenta con la participación del brazo largo del cromosoma X, los cromosomas que albergan los genes determinantes de la depresión bipolar son para algunos autores el 13 y el 22 y para otros, el 18, el 21 y el X. Aunque suele existir consenso de que hasta ahora no se ha detectado ningún gen específico, se viene trabajando mucho sobre el alelo corto del gen transportador de serotonina, radicado en el cromosoma 17.

La *clave biológica* transmitida por la herencia que vuelve al individuo especialmente vulnerable para la depresión endógena, casi siempre con una evolución en episodios repetidos unipolares o bipolares, comprende dos elementos: la disminución de la densidad de los receptores cerebrales para la serotonina y la hiperfunción vagal o colinérgica proporcionada por un número de receptores colinérgicos más numeroso de lo habitual. Precisamente, es la hipercolinergia cerebral el dato neuroquímico más característico de la depresión endógena. A esta hipercolinergia se debe la presentación anticipada del sueño REM, un marcador biológico de la depresión que toma su mayor frecuencia de presentación entre las depresiones endógenas (esquema 4).



ESQUEMA 4.

⁽⁷⁾ Cuéllar, A.K.; Johnson, S.L. y Winters, R.: «Distinctions between bipolar and unipolar depression». *Clinical Psychology Review* 2005; 25: 307-339.

La disparidad monopolar-bipolar queda definida en la transmisión fenotípica por el acompañamiento de la depresión bipolar con episodios de exaltación hipomaniaca o maniaca. Desde 1980 arraiga cada vez más la tendencia a ampliar el concepto de la depresión bipolar en forma del espectro bipolar, presente en alguna de sus ocho formas en el 8% de la población.

La historia familiar positiva tipo **a** es específica del trastorno bipolar y la de tipo **b** está más presente entre los bipolares que entre los unipolares.

La presentación de episodios de la depresión endógena puede ser espontánea o inducida por la acción de algún factor psicosocial negativo, sobre todo en relación con el funcionamiento laboral o familiar o con el soporte social. Por lo general, el curso de este factor precipitante es más asiduo en los primeros episodios. La espontaneidad de los episodios va siendo mayor a medida que se repiten las recurrencias. Es curioso consignar que un amplio grupo de enfermos bipolares dispone de un sistema emocional muy sensible que les lleva a presentar un episodio depresivo o maniaco cada vez que incide sobre el sujeto un trance emocional adverso o satisfactorio importante. Ahí tenemos el caso de Felipe V, el primer Borbón de España, que iniciaba un episodio de exaltación eufórica hipomaniaca cada vez que se veía en el trance de combatir en una batalla, ya que estaba poseído por la vocación guerrera.

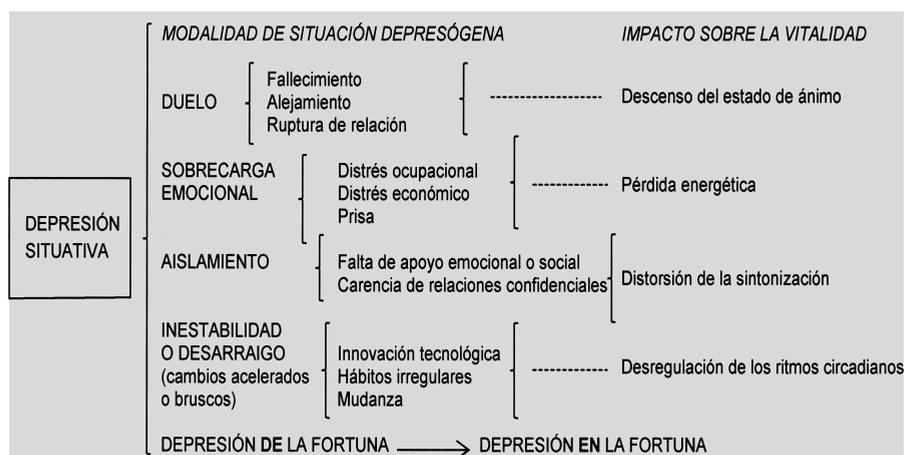
La *depresión situativa* se debe fundamentalmente a un factor psicosocial adverso, distribuido entre dos géneros: un acontecimiento traumático (noción manejada por la psiquiatría empírica anglófona) o una situación distresante (noción fenomenológica preferida por la psiquiatría germana clásica).

La acción depresógena del suceso o acontecimiento traumático se mantiene aproximadamente durante seis meses. El acontecimiento indeseable de mayor impacto depresógeno es la pérdida de una persona amada. Tal es su fuerza depresógena, que desborda el límite de los seis meses y puede convertirse en un duelo complicado o en la situación de duelo, que es una de las situaciones depresógenas específicas. Hay varias circunstancias inherentes al duelo que favorecen especialmente su complicación con un estado depresivo como las cuatro siguientes: el fallecimiento súbito o inesperado, el padecimiento prolongado y doloroso, la muerte evitable y la pérdida de un hijo.

La situación distresante es el factor psicosocial genuino responsable de la depresión situativa. A diferencia de los acontecimientos

que se producen sin la participación del sujeto, la situación engloba la interacción del entorno con la actitud de la persona, o sea, que implica la participación del sujeto.

Hay cuatro modalidades de situación depresógena por excelencia. Se distinguen no sólo por su fuerza determinante como causa de la depresión, sino por impactar cada una de ellas sobre un vector de la vitalidad (esquema 5).



ESQUEMA 5.

A partir del impacto sobre la vitalidad ocasionado por la situación depresógena, el inicio sintomatológico depresivo se produce en la dimensión afín al vector de la vitalidad impactado. Por ello, el modo de iniciarse la depresión adquiere un especial valor para el diagnóstico de la depresión situativa. Algunas veces, al principio resulta muy difícil de desentrañar si la situación distresante es causa o consecuencia del trastorno depresivo.

El curso de la depresión situativa puede optar entre mantenerse como una depresión unidimensional, extenderse parcialmente (depresión bi o tridimensional) o generalizarse (depresión tetradimensional).

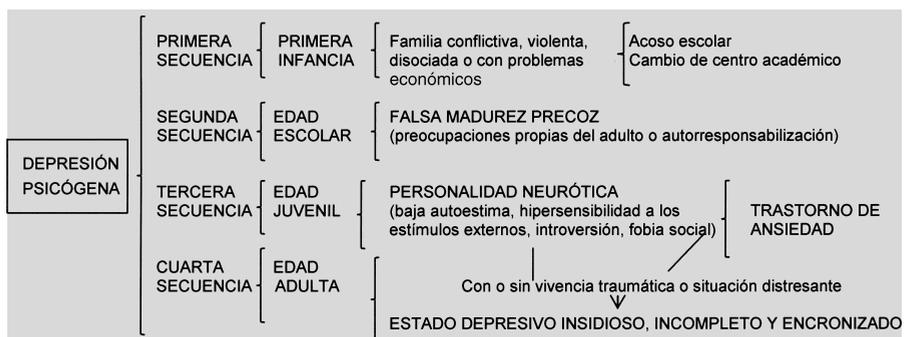
La *depresión por la mudanza* comenzó a hacerse patente en el siglo pasado en la bibliografía germana (*Umzugsdepression*) como un trastorno acumulado en la población femenina. Esta forma de depresión es un testimonio de cómo la mudanza suele representar para la mujer un cambio displacentero o agobiante y para el hombre motivo de bienestar. Estamos ante una distinta condición masculina

y femenina: en tanto el hombre es itinerante o errático por naturaleza, la mujer es vocacionalmente arraigada o radicada.

No deja de circular el término *depresión de la fortuna* para dar a entender que la situación afortunada o el cambio beneficioso de vida pueden determinar o precipitar un trastorno depresivo. Hoy está demostrado que la situación afortunada no es inmune a la depresión. La apertura de la situación afortunada a la depresión no se debe a la fortuna en sí sino al haz de exigencias o responsabilidades implicadas en la nueva situación o simplemente a la falta de acomodación a un estilo de vida diferente. Son «los desmanes de la fortuna» referidos por los hermanos Machado en una de sus piezas teatrales. Por tanto, no debemos hablar de la depresión **de** la fortuna, sino de la depresión **en** la fortuna.

La *depresión psicógena o neurótica* emerge de un conflicto intrapsíquico, que casi siempre tiene su punto de arranque en la infancia por medio de una falsa maduración precoz, y a partir de la adolescencia comienza a reflejarse en forma de una neurosis de carácter o de ansiedad, para culminar finalmente en la edad adulta en un episodio depresivo, con o sin la complicidad de una vivencia traumática o una situación distresante.

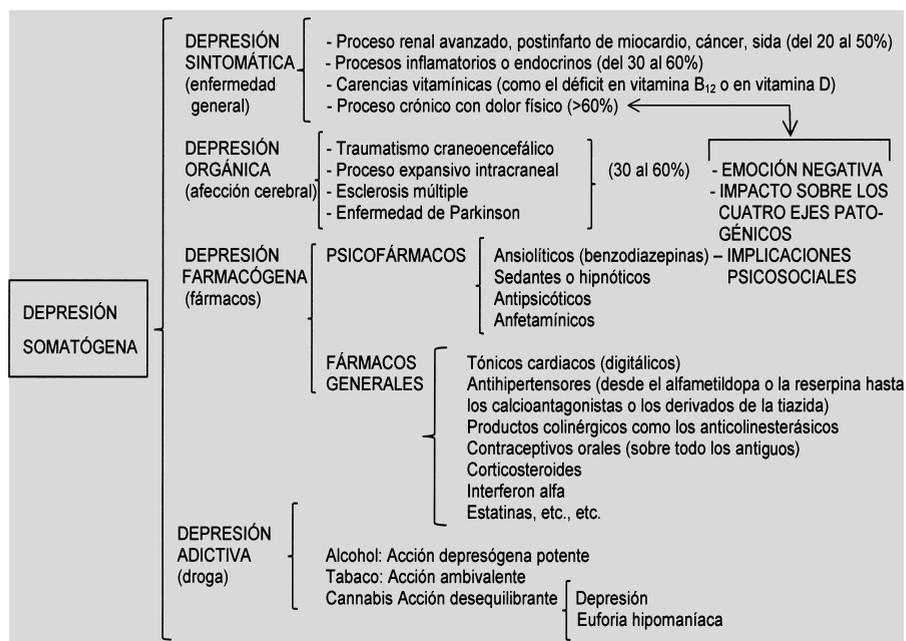
La depresión psicógena aparece, por tanto, con una historia personal larga, representada por cuatro secuencias sucesivas: primera, antecedentes conflictivos o traumáticos, en la familia o en el centro escolar; segunda, antecedentes infantiles en forma de un sentimiento de inferioridad o de una falsa madurez precoz (robo de la infancia); tercera, manifestación a partir de la edad juvenil de los rasgos de una personalidad neurótica o un estado de ansiedad; cuarta, en la edad adulta, irrupción de un estado depresivo parcial y encronizado (esquema 6).



ESQUEMA 6.

La clave causal acontece en la edad escolar, en la que el niño es expoliado de su infancia y sustituye sus intereses lúdicos naturales por las preocupaciones propias de un adulto. Conviene subrayar que la irrupción de un estado depresivo en una personalidad neurótica no constituye una comorbilidad o asociación de dos trastornos —como se refleja a menudo en la bibliografía—, sino que existe un vínculo causal entre ambos. El salto del trastorno neurótico al estado depresivo puede sobrevenir espontáneamente o ser precipitado por un acontecimiento traumático o una situación distresante.

La *depresión somatogena* se caracteriza por estar causada por una enfermedad física o por el efecto somático provocado por un fármaco o por una droga. El espectro de causas intervinientes en la etiología de la depresión somatogena comprende cuatro modalidades. Los síntomas depresivos, como decaimiento del ánimo, fatiga, retraimiento, insomnio u otros varios son atribuidos con mucha frecuencia al empeoramiento del proceso somático (esquema 7).



ESQUEMA 7.

Las *enfermedades físicas* más propensas a complicarse con el trastorno depresivo son las sumamente graves, las crónicas, las acom-

pañadas de dolor y las cerebrales, endocrinas o autoinmunes. Entre todas ellas, el mayor riesgo de depresión se concentra en la enfermedad crónica acompañada de dolor físico. Entre los enfermos somáticos crónicos aquejados de dolor, la depresión alcanza una incidencia por encima del 60%.

El dolor refuerza, por tanto, de un modo poderoso la complicación del proceso somático crónico con el trastorno depresivo. La acción depresógena del dolor, tal vez potenciada por el proceso somático o la medicación empleada, cursa por tres vías: la de ser una emoción negativa; la de inducir una alteración neuroquímica o neurofisiológica en ciertos sectores subcorticales del sistema límbico; la de causar un aumento del cortisol o provocar una inflamación neurogénica periférica con el consiguiente aumento de la tasa de citocinas proinflamatorias, y, finalmente, la de imponer un cambio de vida, representado aquí sobre todo por un sedentarismo obligado. La sintomatología depresiva se solapa o enmascara con los síntomas del proceso somático. Para detectar la depresión es preciso muchas veces una exploración especializada. Por ello, vengo propugnando la medida de efectuar un examen psiquiátrico en todo enfermo somático crónico, sobre todo cuando está presente el dolor físico.

La especial afinidad de las afecciones cerebrales, endocrinas o inmunitarias por la depresión se debe a que sus alteraciones pueden incidir directamente sobre la patogenia de la depresión. La primera secuencia de la patogenia de la depresión está precisamente integrada por mecanismos neuroquímicos, neurofisiológicos, neuroendocrinos (hiperactividad hipofisoadrenal) o neuroinmunes (descarga plasmática de citocinas proinflamatorias).

Hay una serie muy amplia de fármacos que incrementan el riesgo de depresión.

La presentación de un episodio depresivo en el curso de la administración de un fármaco incluido en la relación, es una llamada de atención cuando menos para ponderar su posible intervención en el diagnóstico etiológico de la depresión o para abstenerse del empleo de ciertos fármacos en enfermos con historia depresiva.

Me limitaré a comentar el caso de los antihipertensores por su uso clínico tan común y el de las estatinas y el interferón por su modernidad.

Entre los antihipertensores los más depresógenos son los de acción central, como la reserpina, el alfametildopa y la clonidina por provocar un bloqueo noradrenérgico. No muy distantes se hallan la

guanidina y la betamidina, que derminan un bloqueo neoadrenérgico periférico. Los diuréticos tiazídicos, pese a que atraviesan la barrera hematoencefálica sólo en una proporción ligera, pueden provocar depresión a través del desequilibrio hidroelectrolítico. Los calcioantagonistas incrementan el riesgo de depresión por bloquear los receptores postsinápticos de la dopamina.

La acumulación del trastorno depresivo, el acto suicida o el comportamiento de violencia entre los enfermos tratados con estatinas plantea la duda de si son efectos de la molécula o se deben al descenso del colesterol sobre todo cuando es demasiado intenso o brusco. Una duda todavía no despejada del todo. Si la tasa de colesterol demasiado elevada es una amenaza de muerte por infarto cerebral o cardíaco, la tasa demasiado baja implica un riesgo de muerte por suicidio o por accidente (a causa de un comportamiento impulsivo).

Los interferones son citocinas. El interferón alfa, el fármaco selectivo para el tratamiento de la hepatitis C y distintos procesos autoinmunitarios, determina un estado depresivo total o parcial en el 40% de los enfermos tratados, efecto tan potente atribuido a la inducción de enzimas que degradan el triptófano (el precursor de la serotonina).

Casi es rara una *sustancia adictiva* que no asocia su acción propia con la provocación de un episodio depresivo.

El alcohol etílico, molécula de acción bifásica, puede inducir de por sí un estado depresivo, como todas las sustancias sedativas o psicorrelajantes. La acción depresógena de la molécula del alcohol es imputable a la congregación de tres resortes neuroquímicos: la hipoactividad noradrenérgica, la hipoactividad serotoninérgica y la hipercolinergia.

La determinación de un trastorno depresivo por el alcohol resulta incrementada por la concurrencia de alguno de los datos siguientes: edad superior a cuarenta años, sexo femenino, consumo de otras sustancias adictivas (tabaco, productos cannábicos, anfetaminas y otros) o fármacos depresógenos (sobre todo benzodiazepinas).

La depresión inducida por una adicción química o social puede gestarse a través de un mecanismo biológico, precisamente de índole neuroquímica, o por medio de los estreses psicosociales incluidos en el mundo adictivo, o incluso por la propia matriz adictiva, entendida como una relación de subordinación infantil al objeto adictivo.

Con relación al tabaco, su efecto varía ampliamente a tenor del

estilo del tabaquismo, o sea, de lo que se busca en el tabaco: desde activar una emoción positiva hasta reducir una emoción negativa (ansiedad o irritación) sin olvidar la regulación del comportamiento alimentario o el reaseguramiento social (Carton, 2001)⁽⁸⁾. La nicotina ejerce de por sí una cierta acción antidepresiva, al inhibir la actividad de las enzimas A y B de la monoaminoxidasa (MAO A y B), lo que se traduce en un aumento de la liberación de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. De aquí que sea lógico el uso de medicación antidepresiva (brupropión o nortriptilina) para facilitar la abstinencia tabáquica.

Como contrapartida, abundan mucho más los fumadores entre los depresivos que en la población general, lo que se explica en parte por factores correlativos comunes, o también porque el fuerte consumo de tabaco incrementa el riesgo de depresión o al menos actúa reforzando el estado depresivo previo, así como su resistencia a la acción de los antidepresivos, por estimular la liberación de enzimas hepáticas. En definitiva, en tanto al abandonar el tabaco muchos enfermos depresivos se vuelven más depresivos, otros fumadores más severos que los anteriores mejoran de la depresión.

El consumo de *cannabis* incrementa directamente el riesgo de depresión. Mas tal riesgo se vuelve importante cuando el consumo cannábico se inicia a una edad temprana, se ejerce con regularidad o con dosis fuertes o se asocia con el tabaquismo (Lukasiewicz, 2005)⁽⁹⁾. Es conocida de antiguo asimismo su acción euforizante de tipo hipomaniaco o maniaco.

Las sustancias de acción sedante, como las benzodiazepinas, y las de acción estimulante, como las anfetaminas, coinciden en provocar con frecuencia un estado depresivo, sobre todo cuando el consumidor ha rebasado la edad de 40 años.

La droga, lo mismo que el fármaco, provoca la depresión introduciéndose directamente en su patogenia. De aquí que el apartamiento del consumo de la droga responsable o la suspensión del fármaco sospechoso ejerza un impacto terapéutico positivo, que algunas veces es suficiente, sobre todo en el estadio inicial.

⁽⁸⁾ Carton, S.: «Aspects psychologiques de la régulation emotionnelle dans la dépendance tabagique». *Ann Med Interna*. 2001; 152: 1560-66.

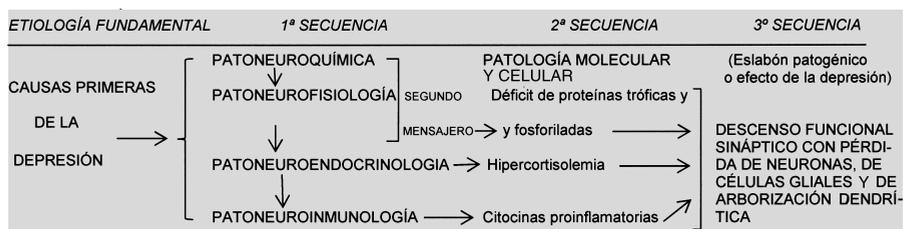
⁽⁹⁾ Lukasiewicz: *Cannabis, troubles dépressifs et troubles anxieux*. En Rainand, M.: *Addictions et psychiatrie*. Masson. París, 2005, 146-153.

4. LA PATOGENIA DEL SÍNDROME DEPRESIVO

El hecho sorprendente de que factores causales de órdenes tan distintos entre sí como la genética, la situación vital, el conflicto intrapsíquico y la patología somática converjan en la determinación de un síndrome depresivo, expresión del hundimiento de la vitalidad, se explica por coincidir todos ellos en provocar la movilización en cascada de los mecanismos neurobiológicos, que asumen el papel de *factores patogénicos*, o sea, *agentes causales inmediatos*.

La patogenia depresiva está integrada por una cadena de datos neuroquímicos, neurofisiológicos, neuroendocrinológicos y neuroinmunológicos. La primera secuencia se inicia a partir del descenso del nivel funcional de las vías neurotransmisoras básicas, correspondientes a la serotonina, la noradrenalina y la dopamina, con la complicidad de la exaltación glutamatérgica, colinérgica o histaminérgica y la desregulación melatonérgica. Esta distorsión neuroquímica provoca una disfunción hipotalámica, área cerebral muy densa en las vías neurotransmisoras básicas señaladas (esquema 8).

PATOGENIA EN CASCADA DEL TRASTORNO DEPRESIVO



ESQUEMA 8.

La disfunción hipotalámica se extiende en cadena en forma de una hiperfunción del sistema hipofisoadrenal y una respuesta del sistema inmune, liberadora de los marcadores inflamatorios periféricos. Su conjunto integra la primera secuencia patogénica.

La segunda secuencia coincide más o menos con la aparición de la sintomatología depresiva y consiste en una patología molecular desdoblada en alteraciones celulares (déficit de proteínas neurotróficas y de proteínas nucleares fosforiladas) y alteraciones plasmáticas (tasas excesivas de cortisol y de citocinas proinflamatorias, tales como las interleucinas 1 y 6 y la tasa de proteína reactiva superior a 3 mg/l, indicador de una depresión resistente al tratamiento).

La tercera secuencia puede interpretarse como el eslabón patogénico final o como una implicación del trastorno depresivo, y está integrada por cambios cerebrales degradantes, impuestos por la penuria en el suministro de proteínas tróficas y el exceso de cortisol y citocinas proinflamatorias. La degradación neuronal es al tiempo de tipo funcional (disminución de la plasticidad sináptica y del metabolismo neuronal) y de tipo estructural (atrofia y muerte de neuronas y de células gliales tipo astrocitos y oligodendrocitos y descenso del número y de la longitud de las ramas dendríticas).

Las áreas cerebrales más afectadas en el trastorno depresivo por la atrofia son la corteza dorsomedial y dorsolateral del lóbulo prefrontal, la circunvolución cingulada anterior, el polo temporal y el hipocampo, y la alteración opuesta, en forma de un aumento de volumen, en la amígdala, alteraciones todas ellas localizadas en el hemisferio cerebral izquierdo (Frodl *et al.*)⁽¹⁰⁾.

La gran novedad es que la primera secuencia patogénica puede iniciarse también por el eslabón neuroendocrino o por el neuroinmunológico, y extenderse después a los mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos señalados.

5. VARIANTES DE LA CONDICIÓN HUMANA CON ELEVADO RIESGO DE DEPRESIÓN

En el esquema 9 se consignan algunas variantes humanas que implican un especial riesgo de depresión. Cada título va acompañado de sus elementos depresógenos específicos. Comentaremos una de estas variantes para facilitar la lectura del esquema.

FACTORES	- GÉNERO FEMENINO (X2): Estereotipo de expresividad. Fases psicofisiológicas genitales. Cerebro unitario. Posicionamiento social.
NEUROBIOLÓGICOS	- MAYORES DE 70 AÑOS (X3): Cerebro empobrecido en neurotransmisores y mal vascularizado. Atrofia cerebral. Degradación de la capacidad funcional de los órganos y acumulación de trastornos somáticos. Personalidad predepresiva. Vivencias de duelo y soledad.
SOMÁTICOS	- OBESOS (X4): Sedentarismo e hiperfagia. Descenso de autoestima. Patogenia metabólica (diabetes tipo II, lipoproteínas de baja densidad. Fármacos contra la hipertensión o el colesterol)
GENERALES,	- INMIGRANTES (X4): Acumulación de las cuatro situaciones depresógenas por excelencia.
PERSONALES	- DESEMPLEADOS ADULTOS (X4): Sentimiento de culpa. Evasión con el alcohol. Fricciones familiares.
Y PSICOSOCIALES	- PERSONALIDAD LÍMITE (X5): Intolerancia a la soledad. - ENFERMO TERMINAL: Deseo sostenido de morir (X7).

ESQUEMA 9.

⁽¹⁰⁾ Frodl, Th. *et al.*: «Depression-related variation in brain morphology over 3 years». *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 1156-65.

La *obesidad* aumenta el riesgo de depresión, hasta el punto de que el 70% de los obesos pasan a lo largo de su vida al menos por un episodio depresivo. Como factores responsables intervienen la actitud insatisfactoria o disconforme ante su imagen y las dificultades creadas por la sobrecarga ponderal, la situación de rechazo social latente o la acumulación de disturbios metabólicos (diabetes tipo II, etc.) o endocrinos (hiperactividad del sistema hipofisoadrenal), sin olvidar el estilo de vida (alimentación, sedentarismo) que ha contribuido en dos tercios de los casos a la excesiva acumulación de grasa.

El deseo de morir de los enfermos terminales, sea transitorio o sostenido, suele relacionarse estrechamente con el trastorno depresivo, por lo que el debate sobre la eutanasia o el suicidio asistido debería reconocer la importancia de las consideraciones psiquiátricas (Chochinov *et al.*)⁽¹¹⁾.

6. CORRESPONDENCIA DIMENSIONAL ENTRE LA CLÍNICA, LA NEUROBIOLOGÍA Y LA PSICOFARMACOLOGÍA

Las cuatro dimensiones distinguidas en el modelo tetradimensional de la depresión desde la psicopatología clínica, han alcanzado en los últimos años la representación respectiva en el sustrato neurobiológico y en su especial susceptibilidad psicofarmacológica, puesta de relieve por el descubrimiento de nuevas moléculas antidepressivas. La representación de cada dimensión depresiva se extiende ahora al plano neurobiológico, en sus vertientes neuroquímica y neurofisiológica, y al plano psicofarmacológico (esquema 10).

MODELO TETRADIMENSIONAL CLÍNICO, NEUROBIOLÓGICO Y PSICOFARMACOLÓGICO

CLÍNICA	NEUROBIOLOGÍA		PSICOFARMACOLOGÍA
	NEUROQUÍMICA	NEUROFISIOLOGÍA	
Humor depresivo	Serotonina	Hipocampo	Proserotonérgicos
Anergia	Noradrenalina	Lóbulo prefrontal	Pronoradrenérgicos
Discomunicación	Dopamina	Núcleo accumbens	Prodopaminérgicos
Ritmopatía	Melatonina	Núcleo supraquiasmático	Agomelatina (regulador de la melatonina)

ESQUEMA 10.

⁽¹¹⁾ Chochinov, H.; Wilson, K.; Enns, M. *et al.*: «Desire for death in the terminally ill». *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1185-91.

Durante el estado depresivo, los sistemas de la serotonina, la noradrenalina y la dopamina se encuentran hipoactivos, y el de la melatonina con un perfil invertido: nivel elevado durante el día y bajo durante la noche, o sea, lo contrario de su ritmo circadiano fisiológico.

Entre los fármacos prodopaminérgicos, el más descollante y casi selectivo es el bupropión. Los antidepresivos más comunes son los activadores de los sistemas serotoninérgico y oradrenérgico. Entre los reguladores de la melatonina, conviene especificar que la melatonina no es usada a este respecto porque la brevedad de su vida media no le permite desempeñar una acción antidepresiva. Sobresale en esta familia la agomelatonina, un psicofármaco que administrado una hora antes de acostarse produce efectos muy peculiares: combina una acción agonista sobre los receptores de la melatonina y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5H2 con la activación durante el día de las vías noradrenérgica y dopaminérgica.

7. LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL SÍNDROME DEPRESIVO

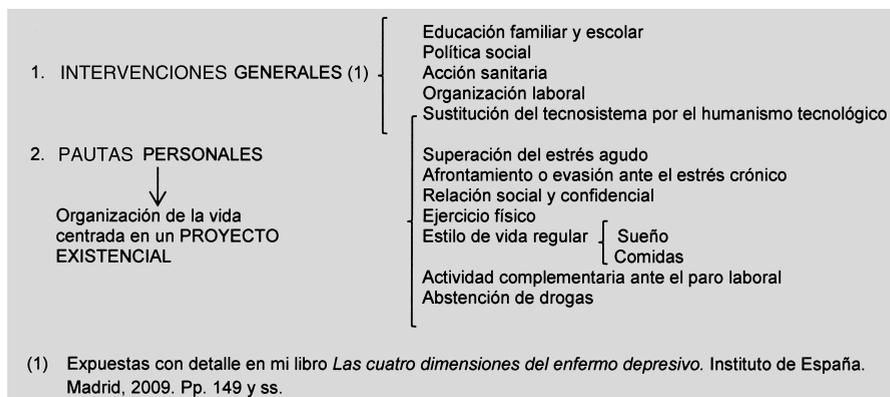
La estrategia de la prevención primaria de la depresión se distribuye en dos clases de actividades: intervenciones generales y pautas personales.

Las intervenciones generales se distribuyen en cuatro campos: la educación familiar y escolar, la acción social, la política sanitaria y la organización laboral, y su realización incumbe respectivamente a la familia o el centro escolar, y las instancias sociopolítica, sanitaria o laboral. Al no tratarse de medidas disponibles para uno mismo tienen menos interés inmediato que las otras (esquema 11). Por su parte, el humanismo tecnológico se mueve en torno a la idea de que las máquinas son un producto fabricado por el hombre con un sentido utilitario.

Las pautas preventivas personales, o sea, asumibles por uno mismo, se hallan presididas por la organización de la vida en torno a un proyecto existencial. El seguimiento concomitante de las ocho fórmulas defensivas contra la depresión que se indican en el esquema 11 permiten reducir el riesgo individual de depresión en una proporción superior al 50 por ciento.

Ante el *estrés agudo* de cualquier marca y grado de intensidad, desde el más mortificante que es el duelo hasta el más liviano, la reacción idónea consiste en adoptar la actitud de superación, actitud

LA ESTRATEGIA PREVENTIVA PARA LA DEPRESIÓN



ESQUEMA 11.

desdoblada en dos secuencias: la desdramatización emocional del tema y la recuperación de las costumbres y el esquema de vida.

El *estrés crónico* puede aliviarse por estas tres vías: o la evasión o desconexión periódica de la actividad estresante mediante la entrega a algún *hobby* o una afición recreativa, o el afrontamiento (*coping, faire face, trotzen*) del estresor, es decir, el factor responsable del estrés, o el apoyo emocional prestado por otras personas. El afrontamiento tiene dos enfoques: solucionar o reducir el problema generador del estrés o regular la respuesta emocional de uno mismo al problema.

La adecuada utilización de las defensas personales frente al acontecimiento infortunado (estrés agudo) o la situación de sobrecarga emocional (estrés crónico) ocupa un lugar clave en la prevención primaria de la depresión. Se ha llegado a postular que el bienestar del individuo depende más de su comportamiento reactivo que de las circunstancias de la vida misma.

Una reacción defensiva inadecuada o desajustada supone un refuerzo para el posible efecto depresógeno ocasionado por el suceso infortunado o la situación agobiante.

La dedicación de un tiempo suficiente a las *relaciones sociales o familiares*, asociadas con el mantenimiento de un vínculo confidencial, con al menos dos personas, es una norma preventiva de las más importantes.

La práctica de *ejercicio físico regular*, a ser posible al aire libre, adecuado a las condiciones de cada persona, desde una actividad deportiva o gimnástica o el correr, hasta contentarse con un paseo

acelerado o un andar rápido en los ratos de ocio. Para los más reacios a abandonar el sedentarismo se les puede recomendar ir andando al trabajo, renunciar al uso del ascensor o pasear cuando les venga en gana.

Dentro del *orden horario* se impone como el principio prioritario sagrado el mantenimiento regular fijo de la hora de acostarse antes de oír las doce campanadas y prolongar el sueño durante un tiempo suficiente. La recomendación de la hora de acostarse siempre a la misma hora persigue la finalidad de respetar la estabilidad de los ritmos biológicos circadianos y la de acostarse antes de las doce de la noche es para evitar que se produzca la desincronización entre el sueño rápido, que tiene un oscilador firme que no se deja influir apenas por los factores externos para desviarse de la programación fisiológica, y el sueño lento, regulado por un oscilador muy dócil a los influjos externos. La desincronización producida por el retraso a la hora de acostarse se caracteriza por el avance de fase del sueño rápido con relación al sueño lento, que es la anomalía básica de la estructura del sueño en los enfermos depresivos.

Cualquier tipo de costumbre que suponga una inestabilidad circadiana eleva el grado de vulnerabilidad para la depresión. De aquí la recomendación de atenerse a un estilo de vida regular. Dada la gran irregularidad de hábitos que preside la vida moderna, es preciso aprender a manejar la táctica de relacionar las fluctuaciones registradas en el estado personal (el humor, la actividad, la sintonización o el sueño) con las circunstancias externas.

La prevención de la depresión ofrece la oportunidad de insistir en la trascendencia sanitaria de nuestros hábitos. No es sólo que la irregularidad de las costumbres influya sobre los ritmos más sensibles y no sobre los ritmos más resistentes provocando una desincronización entre ellos, sino que el hábito de la irregularidad se acaba imponiendo como tal, al estilo de lo que decía el perro sabio Berganza, en *El coloquio de los perros*, de Cervantes: «La costumbre del vicio se vuelve en naturaleza».

En el *régimen alimentario* destacan tres principios preventivos: una alimentación global ligeramente hipocalórica en relación con las necesidades personales, el aporte especial de ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega tres (por ejemplo, mediante tres o cuatro nueces diarias) y una diversidad alimentaria con la presencia suficiente de hidrocarbonados de metabolización lenta, como pastas y arroz blanco, entre otras razones, para facilitar la llegada al ce-

rebrotado de suficiente triptófano, el precursor de la serotonina. La exclusión relativa o total de los hidrocarbonados de metabolización rápida y de grasas saturadas se convierte en una apremiante necesidad para personas con problemas de peso o de colesterol.

En las personas de cierta edad o de salud corporal precaria la irrupción de la depresión puede ser facilitada por una tasa de *homocisteína* excesiva, un aminoácido tóxico para el hipocampo. Bottiglieri⁽¹²⁾ refiere el hallazgo frecuente de una homocisteína plasmática elevada en los enfermos depresivos. La normalización de la tasa de homocisteína puede conseguirse mediante la administración periódica de folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆.

El añorado maestro de la psiquiatría española Ramón Rey Ardid resumía las formas de vida más psicohigiénicas en esta fórmula: «Dormir mucho y comer poco». Habría que agregar «y moverse lo suficiente».

Las medidas de autoprotección contra la depresión en *enfermos somáticos* tienen especial importancia en las enfermedades crónicas asociadas con un dolor físico. Estos enfermos pueden protegerse a sí mismos evitando el aislamiento social o emocional, la inactividad o el empleo de fármacos de fuerte acción depresógena y prestándose lo antes posible a un reconocimiento psiquiátrico.

La única defensa personal efectiva contra el impacto depresógeno causado por el *desempleo o el paro laboral* consiste en la dedicación de las horas libres a actividades formativas relacionadas con la misma profesión o con otra distinta. Me copio⁽¹³⁾: «La creación de unidades de salud mental para brindar apoyo emocional y social y cuidados preventivos a los parados laborales, representa hoy una prioridad sociosanitaria cada vez más indispensable, dada la magnitud del problema».

Por último, dada la alta frecuencia (20 al 40%) con que la administración de alguna droga, legal o ilegal, conduce a un episodio depresivo, la abstención de las sustancias adictivas constituye una norma prioritaria imprescindible. Ésta es una norma muy descuidada por la gente. La prueba es que la mayor parte de los abstinentes de drogas existentes en la población no lo son por convicción, sino obligados por su propia mala tolerancia o por su estado de salud precario.

⁽¹²⁾ Bottiglieri, T.: «Folate, vitamin B₁₂ and neuropsychiatric disorders». *Nutr Rev*, 1986.

⁽¹³⁾ *Las cuatro dimensiones del enfermo depresivo*. Instituto de España. Madrid, 2009, p. 157.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Muchas gracias, Prof. Alonso Fernández por su interesante conferencia. Al principio mencionó que en la depresión había una disminución de los receptores colinérgicos y serotoninérgicos. Sin embargo, la serotonina actúa como inhibidora en estructuras límbicas, lo que significa que si faltan receptores serotoninérgicos debería haber una desinhibición de la dopamina, como ocurre con sustancias psicodélicas, lo que estaría en contra de la depresión.

Prof. Segovia de Arana

En primer término quiero expresar mi felicitación por la completa y excelente presentación de un tema tan importante como es el de la depresión. No sólo es atractivo su conocimiento para un psiquiatra, sino que lo es también para el clínico que con frecuencia tiene que tratar en enfermos somáticos importantes repercusiones psicológicas.

En tiempos, cuando estudiábamos las tipologías constitucionales y clasificábamos a los enfermos en asténicos o leptosomáticos, musculares, pícnicos, obesos, etc., se estudiaba la correlación frecuente de los mismos con su comportamiento personal. Hoy día, esta correlación hay que buscarla más bien con su constitución genómica. Por esto, mi pregunta es si existen y se conocen los genes de la depresión.

Prof. Cruz y Hermida

Gracias, querido amigo, por tu excelente conferencia sobre esta auténtica epidemia mental presente en nuestros días, que es la depresión.

Entre las diferentes causas etiopatogénicas de la depresión, siempre me han interesado las depresiones del inmediato postpartum y las tardías o puerperales («melancolía puerperal»). Parece ser cierto que en ellas influyen los bruscos cambios hormonales que se suceden tras el alumbramiento. Y en esa línea querría preguntarle, a su

juicio, qué tipo de hormonas tienen más culpabilidad en este proceso mental y si la «psicosis puerperal» se engloba en la depresión o no tiene relación con ella.

También me interesaría saber qué opina de los antidepresivos como fármacos de acción analgésica en las vías del dolor.

Terminando con estas preguntas clínicas, permítame recordar a un singular personaje histórico: la Reina española Isabel II, que, parece ser, fue una depresiva reactiva bipolar, que luchaba en su interior entre su hipersexualidad activa y sus arrepentimientos religiosos y morales, que la inducían a fases de depresión exógena.

* * *

Su historia, rica en anécdotas legendarias o reales, pero maliciosas en extremo, me sirve para cerrar mi intervención a esta magnífica conferencia del Prof. Alonso Fernández, como contrapunto de humor a la tristeza de la depresión, con pequeñas notas bibliográficas que he recogido.

La rumorología palaciega y la de la calle proclama que las conocidas infidelidades conyugales de la soberana (una triste costumbre que alternaba con hondos sentimientos de culpa y contrición religiosa bajo el consejo de su confesor el padre Antonio María Claret), tenían un principal culpable, el consorte Francisco de Asís, su primo hermano, atildado y ambiguo esposo, tachado de misógino impotente y portador de un hipogenitalismo con hipospadias que, según Marañón, «le hacía orinar en cuclillas como si fuera una mujer».

Su condición oficial de progenitor de su descendencia ha sido criticada y discutida. De hecho existen serias dudas de quién puso la semila fecundante que germinó en el nacimiento de príncipes e infantas.

Entre los abundantes amantes y favoritos de la Corte, dos tienen especial protagonismo en la rumorología. El primero, José Ruiz de Arana (comandante de Caballería y gentilhombre), al que en 1851 se le achaca la paternidad biológica de una infanta, que fue bautizada con el nombre de Isabel Francisca de Asís y Borbón, y el pueblo llano la llamó «La Araneja», sospechando que el padre era el comandante. Con el tiempo, la infanta Isabel, muy querida por ese mismo pueblo, fue conocida por «La Chata».

Dícese que el segundo amante importante fue el capitán de Ingenieros D. Enrique Puigmoltó. El 29 de noviembre de 1857 nace un

varón que acabaría reinando con el nombre de Alfonso XII y que la maledicencia del pueblo encontró en su juventud rasgos fisonómicos parecidos con los del capitán Puigmoltó, por lo que muchos acabarían llamándole el «Príncipe Puigmaltejo». El desconocimiento del D.N.A. en aquella época nos privó de saber la verdadera naturaleza del hecho y, así, comprobar si los amantes, con su atrevida actividad sexual, intensificaron la depresión real.

Estos y otros posibles lances amatorios de la hija de Fernando VII aumentaron la maliciosa leyenda urbana, propalando que Isabel «se acostaba por la noche con la depresión y se levantaba por las mañanas con un oficial de alabarderos que se la curaba cumplidamente».

Isabel II, fértil mujer, tuvo 12 embarazos (entre partos y abortos), atendida por preclaros ginecólogos como Corral y Oña, Castelló y Alonso Rubio, que, en alguna ocasión, comentaron «haber visto a la Reina muy abatida». Lo que ignoro es si alguien trató sus depresiones. Pero sí doy por seguro que, si hubiera existido tal dolencia mental, Isabel II hubiera cambiado los tiempos de la Historia para ser tratada con garantía de éxito por nuestro admirado amigo Paco Alonso Fernández.

Enhorabuena y gracias por tu notable disertación.

CONTESTACIÓN DEL PROF. ALONSO FERNÁNDEZ

Muy reconocido a los tres colegas y amigos intervinientes por sus certeros comentarios, que he recibido con suma satisfacción y gratitud.

Al Prof. Rubia Vila: La carga genética más depresógena se reduce en un incremento de la densidad de los receptores colinérgicos y un descenso de los serotoninérgicos, lo que no es óbice para que los receptores 2A de serotonina actúen apoyando en ciertos momentos la instauración del trastorno depresivo.

Al Prof. Segovia de Arana: Se postula una acción poligénica representada por varios genes de escasa penetración, cuya identidad y localización cromosomal siguen siendo objeto de debate.

Al Prof. Cruz y Hermida: Hoy se piensa que en la depresión posparto pueden intervenir factores endocrinos, como la caída de estrógenos y de actividad tiroidea, conjuntamente con la insatisfacción parental o la falta de apoyo emocional.

PERFILANDO LOS LÍMITES DE LA SUPERVIVENCIA EN EL TRATAMIENTO CRANEOENCEFÁLICO GRAVE

OUTLINING THE LIMITS OF SALVAGEABILITY IN SEVERE HEAD INJURY

Por el Ilmo. Sr. D. GREGORIO RODRÍGUEZ BOTO

Académico Correspondiente

Resumen

El traumatismo craneoencefálico grave (TCEG) constituye uno de los problemas sanitarios, sociales y económicos más importantes de los países industrializados. Las cifras de mortalidad y de pronósticos desfavorables continúan siendo muy similares a las publicadas en el último cuarto de siglo. Para predecir el pronóstico de los pacientes con TCEG, se han diseñado diferentes «fórmulas o modelos pronósticos». Estos modelos están formados de un lado, por un conjunto de «indicadores o factores pronósticos» y del otro, por unas «escalas pronósticas» que sirven para medir el pronóstico final de estos pacientes. Para su creación se utilizan diversas «técnicas o métodos estadísticos».

Abstract

Severe head injury is one of the most important health, social, and economic problems in industrialized countries. The percentages of mortality and unfavourable outcomes are very similar to those reported in the last quarter of century. In order to make predictions, different «prognostic formulas or models» have been carried out. These models will be constructed on the one hand, by a group of «prognostic indicators or factors» and on the other hand, by different «prognostic scales» that are useful for measuring the final outcome of these patients. Several «statistical techniques or methods» are necessary to develop these ones.

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DEL TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

El *traumatismo craneoencefálico* (TCE) en general y el *traumatismo craneoencefálico grave* (TCEG) en particular, constituyen la primera causa de mortalidad e incapacidad en la población menor de 40 años en los países industrializados, representando uno de los problemas sanitarios, sociales y económicos más importantes de estos países.

Se define TCEG como aquel traumatismo que hace que un paciente muestre una puntuación en la «Glasgow Coma Scale» (GCS) igual o menor a 8, tras resucitación no quirúrgica, o que deteriora al paciente a esa puntuación en el transcurso de las 48 horas siguientes al traumatismo. La incidencia del TCE oscila entre los 200-400 pacientes/100.000 habitantes/año y se estima que alrededor del 10% de ellos son graves.

En algunos estudios de TCEG desarrollados en los últimos años se ha constatado una disminución de la morbi-mortalidad gracias a un tratamiento precoz más agresivo y una terapia rehabilitadora de mayor duración, aunque en cifras menores a las esperadas. Sin embargo, otros trabajos arrojan resultados más pesimistas, presentando cifras de mortalidad muy similares a las publicadas en las últimas tres décadas, que van del 30% al 50%. Además, las cifras de pacientes con pronósticos desfavorables (incapacidad grave -IG-, estado vegetativo -EV- y exitus -EX-) superan el 55% de los casos en muchos estudios y tampoco han variado significativamente en las últimas décadas.

ENSAYOS CLÍNICOS EN EL TCEG

En la «*Década del Cerebro*» (1990-2000) se realizaron muchos ensayos clínicos en el TCEG. Aunque en la mayoría de estos ensayos el fármaco pareció superior al placebo, la diferencia no alcanzó en ningún caso significación estadística. Sustancias como los corticoides, los antagonistas del calcio, los barredores de radicales libres o lazaroides (21-aminoesteroides), y los antagonistas competitivos y no competitivos de los receptores de glutamato, han demostrado eficacia neuroprotectora en modelos experimentales pero estos resultados no han podido corroborarse en el campo clínico, creando gran

Fármaco (Estudio-año)	Tamaño muestral estimado	Pacientes incluidos	Medida pronóstica principal	Hipótesis	Pronóstico favorable en grupo placebo (%)
Triamcinolona (1995)	-	396	GOS al alta y al año	Demostrar eficacia en lesiones focales	53
Nimodipino (HIT I-1991)	340	351	GOS 6 meses	Mejorar pronóstico favorable del 50% al 65%	49
Nimodipino (HIT II-1994)	752	852	GOS 6 meses	Mejorar pronóstico favorable del 50% al 60%	59
Nimodipino (HIT III-1996)	-	123	GOS 6 meses	Demostrar eficacia en HSAI	54
Tirilazad (USA/Israel-1995)	1176	1155	GOS 6 meses	Mejorar pronóstico favorable del 50% al 60%	64 ¹
Tirilazad (EU/Australia-1998)	1128	1120	GOS 6 meses	Mejorar pronóstico favorable del 50% al 60%	55 ²
Pegorgotein (PEGOD-1996)	450	463	GOS 3 y 6 meses	Aumentar buen pronóstico del 46% al 60%	46
Selfotel (Internacional-1999)	920	427	GOS 6 meses	Mejorar pronóstico favorable del 45% al 55%	53 ³
Selfotel (USA/Israel-1999)	920	266	GOS 6 meses	Mejorar pronóstico favorable del 45% al 55%	53 ³
Apitiganel (Cerestat)	700	512	GOS 6 meses	Mejorar pronóstico favorable del 45% al 55%	-

-: datos no proporcionados; ¹ cohorte total (TCEG y TCEM); ² cohorte con TCEG; ³ datos combinados de ambos estudios de selfotel; EU: European Union; GOS: Glasgow Outcome Scale; HIT: Head Injury Trial; PEGOD: polyethylene glycol-conjugated bovine superoxide dismutase; USA: United States of America

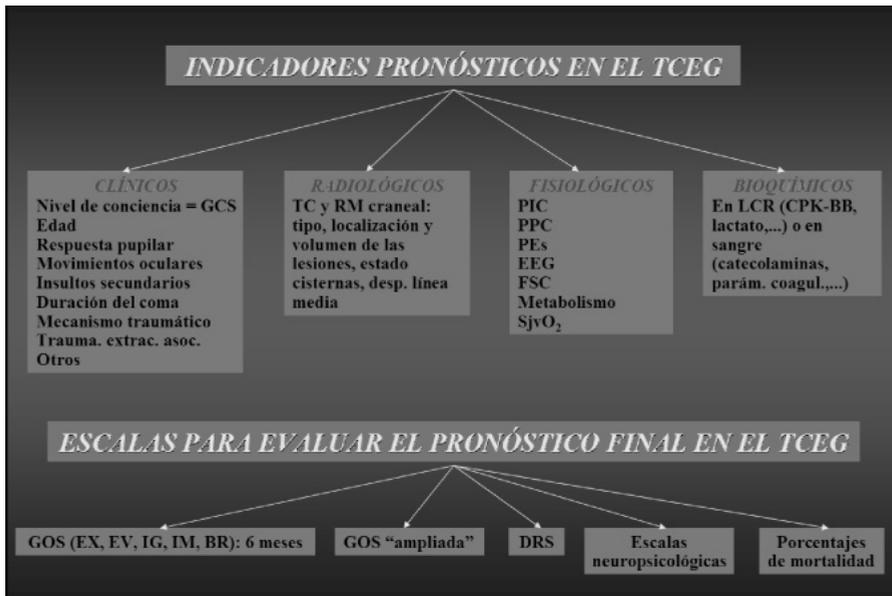
TABLA 1. Resumen de los principales ensayos clínicos sobre traumatismo craneoencefálico grave realizados en la «Década del Cerebro»

decepción en la comunidad científica (Tabla 1). Lo mismo ha sucedido más recientemente con los derivados de los cannabinoides. Entre las causas de este «fracaso» cabe citar, al menos tres: que el TCEG del humano no es igual al de la rata (dada la heterogeneidad de los mecanismos que lo provocan en aquél y por consiguiente, de su complejidad); que las hipótesis planteadas en los mismos obligan a realizar ensayos con tamaños muestrales diez veces por encima de los que hasta ahora se han utilizado y que la inclusión de pacientes gravemente traumatizados que van a fallecer precozmente pueden diluir y enmascarar el potencial efecto beneficioso de cualquiera de estos fármacos. La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no supone que el fármaco carezca definitivamente de utilidad, sino simplemente que no se ha podido demostrar la hipótesis habitual, es decir, una mejoría en el pronóstico favorable de la muestra estudiada del 10%, usando la «Glasgow Outcome Scale» (GOS) dicotomizada. Posiblemente algunos de estos fármacos sean beneficiosos aunque no en una medida tan grande como la inicialmente hipotetizada. La decisión de paralizar un ensayo clínico, sin llegar a conocer si realmente el fármaco tiene algún efecto en la población global o en subgrupos específicos, responde en muchas ocasiones más a intereses económicos de las compañías farmacéuticas que a motivaciones científicas. Pese a todo, aunque no haya sido posible demostrar eficacia en ningún ensayo clínico sobre TCEG hasta la fecha, la realización de éstos ha contribuido indudablemente a un mayor conocimiento del Neurotrauma en su conjunto (1).

REALIZAR PRONÓSTICOS EN EL TCEG

El enigma esencial del TCEG radica en la incertidumbre de sus consecuencias, o dicho de otra manera, la variabilidad del pronóstico final ante traumatismos aparentemente similares. Este pronóstico final viene determinado por el efecto de los factores pronósticos, el efecto del tratamiento y el del azar. En un intento de reducir el efecto del azar y con él, la incertidumbre, se han diseñado diversas «*fórmulas o modelos pronósticos*», cuyo objetivo primordial consiste en realizar predicciones individualizadas en futuros pacientes con TCEG, basándose en una muestra bien documentada de sujetos con pronósticos previamente conocidos. De forma general, estos modelos están formados de un lado, por un conjunto de «*indicadores o*

factores pronósticos» y del otro, por unas «escalas pronósticas» que sirven para medir el pronóstico final de estos pacientes (Figura 1). Para su creación se utilizan diversas «técnicas o métodos estadísticos». La estimación pronóstica resultante y por ende, el funcionamiento del modelo, dependerá de las variables empleadas, del momento de su recogida, de la categorización de la evolución final, del momento en que se aplica ésta y del método estadístico utilizado (2, 3, 4).



BR: buena recuperación; CPK-BB: creatin fosfocinasa isoenzima BB; Desp.: desplazamiento; DRS: «Disability Rating Scale»; EEG: electroencefalograma; EV: estado vegetativo; EX: exitus; FSC: flujo sanguíneo cerebral; GCS: «Glasgow Coma Scale»; GOS: «Glasgow Outcome Scale»; IG: incapacidad grave; IM: incapacidad moderada; LCR: líquido cefalorraquídeo; Parám. coagul.: parámetros de la coagulación; PIC: presión intracraneal; PEs: potenciales evocados; PPC: presión de perfusión cerebral; RM: resonancia magnética; SjvO₂: saturación yugular de oxígeno; TC: tomografía computarizada; TCEG: traumatismo craneoencefálico grave; Trauma. extrac. asoc.: traumatismos extracraneales asociados.

FIGURA 1. Resumen de los principales indicadores o factores pronósticos en el traumatismo craneoencefálico grave así como de las escalas utilizadas para evaluar el pronóstico final de estos pacientes.

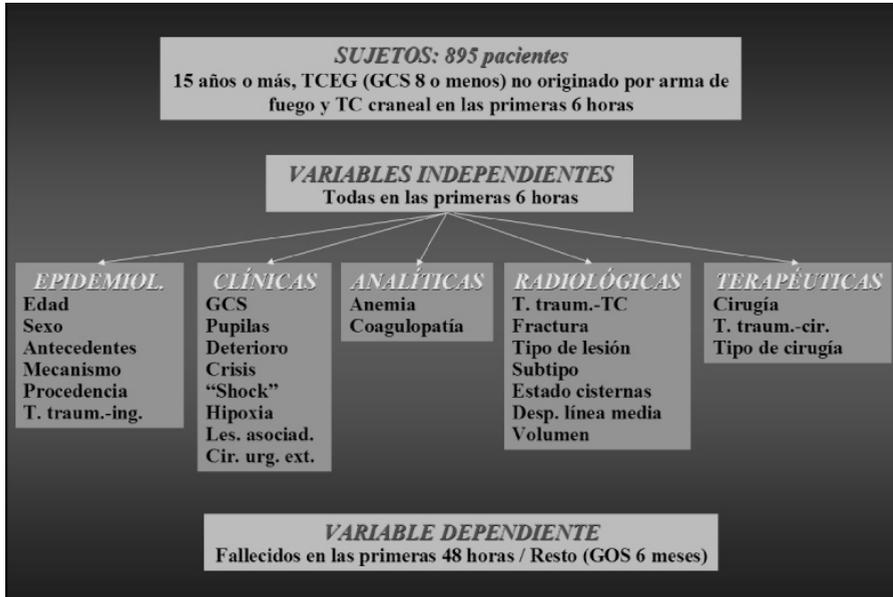
Dado que los modelos pronósticos se correlacionan mejor con la mortalidad precoz (generalmente la que acontece en las primeras 48 horas tras el traumatismo) que con el pronóstico global (debido a

la concurrencia de circunstancias diversas, como las complicaciones médicas, que les hacen perder exactitud) y puesto que la mayoría de los pacientes con TCEG fallecen en los primeros días, nos pareció interesante desarrollar un modelo pronóstico sencillo con un objetivo final alternativo, como la estimación de la probabilidad de fallecer precozmente tras un TCEG. Modelos que contemplen específicamente el aspecto de la mortalidad precoz en el TCEG son escasos en la literatura y podrían ser útiles en el diseño de futuros ensayos clínicos y quizás, en el manejo global de los pacientes con esta patología (5).

DESARROLLO DE UN MODELO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD PRECOZ EN EL TCEG

El desarrollo de una gran base de datos en el Hospital «12 de Octubre» de Madrid, recogiendo multitud de variables en los pacientes que habían sufrido un TCEG, permitió realizar diversos estudios clínicos, entre ellos la construcción de un modelo pronóstico de mortalidad precoz, aquélla que sucede en las primeras 48 horas tras el traumatismo (6).

Entre Enero de 1987 y Agosto de 1999, se recogieron en dicha base de datos un total de 1009 pacientes adultos que habían sufrido un TCEG. De ellos, 895 cumplían las condiciones de tener más de 14 años, no haber sufrido un traumatismo abierto por arma de fuego y haberseles practicado una tomografía computarizada (TC) craneal en las primeras 6 horas del traumatismo. En estos 895 pacientes, se recogieron variables independientes epidemiológicas, clínicas, analíticas, radiológicas y terapéuticas, todas ellas en las primeras 6 horas tras el traumatismo. Como variable dependiente, se dicotomizó el pronóstico en fallecidos en las primeras 48 horas del traumatismo frente al resto de pacientes, valorados según la GOS a los 6 meses (Figura 2). Esta cohorte histórica de 895 pacientes se dividió en una *cohorte de derivación* (un total de 652 pacientes, los que van desde Enero de 1987 a Diciembre de 1995) y en otra de *validación* (243 pacientes, los que van desde Enero de 1996 a Agosto de 1999). La cohorte de derivación sirvió para identificar qué variables de fácil recogida en las primeras 6 horas tras el TCEG presentan asociación estadísticamente significativa con la mortalidad precoz (primeras 48 horas) para derivar así el modelo a partir de

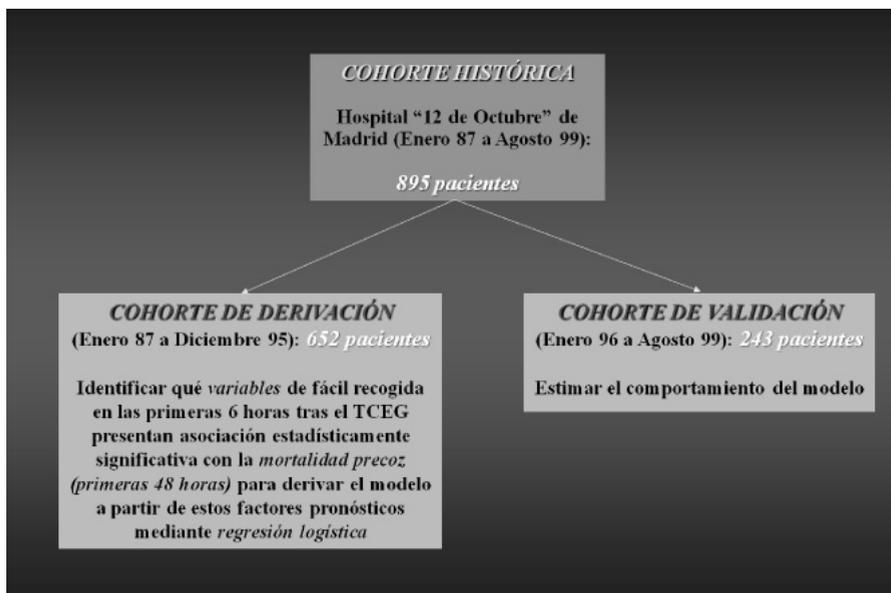


Cir. urg. ext.: cirugía urgente extracraneal; Desp.: desplazamiento; GCS: «Glasgow Coma Scale»; GOS: «Glasgow Outcome Scale»; Les. asociad.: lesiones asociadas; TC: tomografía computarizada; TCEG: traumatismo craneoencefálico grave; T. trauma.-cir.: tiempo traumatismo-cirugía; T. trauma.-ing.: tiempo traumatismo-ingreso; T. trauma.-TC: tiempo traumatismo-tomografía computarizada.

FIGURA 2. Diseño del estudio: criterios de inclusión, variables independientes y variable dependiente.

estos factores pronósticos mediante *regresión logística*. Por otro lado, la cohorte de validación se utilizó para estimar el comportamiento del modelo que habíamos creado con la cohorte de derivación (Figura 3) (7).

Como ya he señalado, a partir de los datos de la cohorte de derivación se desarrolló el modelo pronóstico (Tabla 2). Las variables asociadas significativamente con mortalidad precoz (primeras 48 horas) fueron las siguientes: edad mayor o igual a 65 años; puntuaciones en la GCS total de 3, 4 ó 5, así como GCS total bajo; GCS motor de 1, 2, ó 3 y GCS motor bajo; midriasis bilateral arreactiva y midriasis unilateral arreactiva; «shock»; hipoxia; cirugía urgente extracraneal; anemia; coagulopatía; tipo de lesión traumática VI, IV, III y V; hematoma subdural; HSA; HIV; «swelling»; isquemia cerebral; cisternas comprimidas-ausentes (cifras completamente superponibles a las de «swelling»); desplazamiento de la línea media; volu-



TCEG: traumatismo craneoencefálico grave.

FIGURA 3. Diseño del estudio: cohortes de derivación y validación

men de la lesión mayor de 25 cc. Por contra, otras variables se mostraron «protectoras» frente a mortalidad precoz de manera significativa: crisis; hematoma epidural; contusión focal (marginamente significativa).

El resto de las variables no mostró asociación estadísticamente significativa con la mortalidad precoz. Lo mismo ocurrió con las variables cuantitativas del estudio (intervalo traumatismo-ingreso, traumatismo-TC craneal y traumatismo-cirugía) pese a su categorización.

La mayoría de los pacientes con datos ausentes de anemia y coagulopatía falleció en las primeras 48 horas, lo que explica que tuvieran un riesgo significativamente mayor de presentar mortalidad precoz.

VARIABLES	Nº DE PACIENTES (%) (n = 652)		OR (IC 95%)	p
	FALLECIDOS EN PRIMERAS 48 HORAS (n = 114)	RESTO DE PACIENTES (n = 538)		
Edad, años: mayor o igual a 65	19 (34.5)	36 (65.5)	3.12 (1.54-6.32)	0.0004
55-64	7 (13.2)	46 (86.8)	0.90 (0.34-2.28)	0.81
45-54	9 (14.5)	53 (85.5)	1.01 (0.42-2.33)	0.99
35-44	15 (20.0)	60 (80.0)	1.48 (0.72-3.01)	0.25
25-34	27 (17.9)	124 (82.1)	1.29 (0.72-2.29)	0.36
15-24*	37 (14.5)	219 (85.5)	1	-
Sexo: mujer	29 (21.3)	107 (78.7)	1.37 (0.83-2.26)	0.19
hombre*	85 (16.5)	431 (83.5)	1	-
Antecedentes médicos: sí	20 (15.2)	112 (84.8)	0.81 (0.46-1.41)	0.43
no*	94 (18.1)	426 (81.9)	1	-
Mecanismo: caída-atropello	44 (21.5)	161 (78.5)	1.52 (0.97-2.37)	0.05
impacto directo-aplastamiento	6 (21.4)	22 (78.6)	1.51 (0.53-4.14)	0.42#
ocupante de vehículo*	64 (15.3)	355 (84.7)	1	-
Procedencia: lugar del traumatismo	71 (19.7)	290 (80.3)	1.41 (0.91-2.18)	0.10
otro hospital*	43 (14.8)	248 (85.2)	1	-
Traslado: asistido	79 (19.2)	333 (80.8)	1.39 (0.88-2.20)	0.14
no asistido*	35 (14.6)	205 (85.4)	1	-
Puntuación total GCS: 3	62 (64.6)	34 (35.4)	67.5 (14.9-424)	< 0.0001
4	31 (26.7)	85 (73.3)	13.5 (2.99-84.5)	< 0.0001
5	13 (12.0)	95 (88.0)	5.06 (1.04-33.6)	0.02
6	3 (2.7)	110 (97.3)	1.01 (0.13-8.87)	1.00#
7	3 (2.1)	140 (97.9)	0.79 (0.10-6.95)	1.00#
8*	2 (2.6)	74 (97.4)	1	-
Puntuación total GCS: baja	106 (33.1)	214 (66.9)	20.1 (9.24-45.4)	< 0.0001
alta*	8 (2.4)	324 (97.6)	1	-
GCS motor: 1	62 (64.6)	34 (35.4)	74.0 (26.1-227)	< 0.0001
2	31 (26.7)	85 (73.3)	14.8 (5.25-45.0)	< 0.0001
3	13 (11.8)	97 (88.2)	5.44 (1.74-18.1)	0.0005
4	3 (2.5)	119 (97.5)	1.02 (0.19-5.02)	1.00#
5*	5 (2.4)	203 (97.6)	1	-
GCS motor: bajo	106 (32.9)	216 (67.1)	19.8 (9.10-44.7)	< 0.0001
alto*	8 (2.4)	322 (97.6)	1	-
Pupilas: midriasis bilateral arreactiva	80 (62.0)	49 (38.0)	37.8 (18.4-79.3)	< 0.0001
midriasis unilateral arreactiva	20 (9.5)	190 (90.5)	2.44 (1.11-5.44)	0.02
invalorables	2 (8.7)	21 (91.3)	2.21(0.00-11.5)	0.27#
no "patológicas"*	12 (4.1)	278 (95.9)	1	-

*: categorías de referencia; -: datos no aplicables; #: prueba exacta de Fisher para 2 colas; GCS: "Glasgow Coma Scale";

IC: intervalo de confianza; OR: "odds ratio"; p: probabilidad de error

(sigue)

VARIABLES	Nº DE PACIENTES (%) (n = 652)			
	FALLECIDOS EN	RESTO DE	OR (IC 95%)	p
	PRIMERAS 48 HORAS (n = 114)	PACIENTES (n = 538)		
Deterioro neurológico: <i>sí</i>	27 (22.0)	96 (78.0)	1.43 (0.85-2.38)	0.15
<i>no*</i>	87 (16.4)	442 (83.6)	1	-
Crisis: <i>sí</i>	2 (4.5)	42 (95.5)	0.21 (0.03-0.91)	0.02
<i>no*</i>	112 (18.4)	496 (81.6)	1	-
“Shock”: <i>sí</i>	82 (33.3)	164 (66.7)	5.84 (3.65-9.38)	< 0.0001
<i>no*</i>	32 (7.9)	374 (92.1)	1	-
Hipoxia: <i>sí</i>	59 (28.0)	152 (72.0)	2.72 (1.77-4.20)	< 0.0001
<i>no*</i>	55 (12.5)	386 (87.5)	1	-
Lesiones asociadas: <i>sí</i>	77 (17.9)	354 (82.1)	1.08 (0.69-1.70)	0.72
<i>no*</i>	37 (16.7)	184 (83.3)	1	-
Cirugía urgente extracraneal: <i>sí</i>	14 (35.0)	26 (65.0)	2.76 (1.32-5.72)	0.003
<i>no*</i>	100 (16.3)	512 (83.7)	1	-
Anemia: <i>desconocido</i>	29 (60.4)	19 (39.6)	19.2 (7.66-49.0)	< 0.0001
<i>sí</i>	74 (16.3)	381 (83.7)	2.44 (1.21-5.01)	0.007
<i>no*</i>	11 (7.4)	138 (92.6)	1	-
Coagulopatía: <i>desconocido</i>	28 (57.1)	21 (42.9)	34.4 (11.8-106)	< 0.0001
<i>sí</i>	80 (18.1)	362 (81.9)	5.71 (2.34-14.9)	< 0.0001
<i>no*</i>	6 (3.7)	155 (96.3)	1	-
Fractura craneal: <i>sí</i>	72 (19.7)	294 (80.3)	1.42 (0.92-2.21)	0.10
<i>no*</i>	42 (14.7)	244 (85.3)	1	-
Tipo de lesión traumática: <i>VI</i>	13 (76.5)	4 (23.5)	150 (30.6-856)	< 0.0001#
<i>V</i>	43 (18.2)	193 (81.8)	10.3 (3.81-30.2)	< 0.0001
<i>IV</i>	12 (50.0)	12 (50.0)	46.2 (12.4-184)	< 0.0001#
<i>III</i>	41 (29.5)	98 (70.5)	19.3 (7.04-57.5)	< 0.0001
<i>II*</i>	5 (2.3)	210 (97.7)	1	-
<i>I*</i>	0 (0)	21 (100)	1	-
Hematoma epidural: <i>sí</i>	5 (5.7)	83 (94.3)	0.25 (0.09-0.66)	0.002
<i>no*</i>	109 (19.3)	455 (80.7)	1	-
Hematoma subdural: <i>sí</i>	66 (27.2)	177 (72.8)	2.80 (1.82-4.33)	< 0.0001
<i>no*</i>	48 (11.7)	361 (88.3)	1	-
Contusión focal: <i>sí</i>	17 (11.8)	127 (88.2)	0.57 (0.31-1.01)	0.04
<i>no*</i>	97 (19.1)	411 (80.9)	1	-
Contusión múltiple unilateral: <i>sí</i>	3 (17.6)	14 (82.4)	1.01 (0.23-3.84)	1.00#
<i>no*</i>	111 (17.5)	524 (82.5)	1	-

*: categorías de referencia; -: datos no aplicables; #: prueba exacta de Fisher para 2 colas; GCS: “Glasgow Coma Scale”;

IC: intervalo de confianza; OR: “odds ratio”; p: probabilidad de error

(sigue)

VARIABLES	Nº DE PACIENTES (%) (n = 652)			
	FALLECIDOS EN	RESTO DE	OR (IC 95%)	p
	PRIMERAS 48 HORAS (n = 114)	PACIENTES (n = 538)		
Contusión múltiple bilateral: <i>sí</i>	14 (25.5)	41 (74.5)	1.70 (0.85-3.36)	0.10
<i>no*</i>	100 (16.8)	497 (83.2)	1	-
Lesión axonal difusa: <i>sí</i>	54 (18.5)	238 (81.5)	1.13 (0.74-1.73)	0.54
<i>no*</i>	60 (16.7)	300 (83.3)	1	-
Hemorragia subaracnoidea: <i>sí</i>	46 (38.3)	74 (61.7)	4.24 (2.65-6.80)	< 0.0001
<i>no*</i>	68 (12.8)	464 (87.2)	1	-
Hemorragia intraventricular: <i>sí</i>	54 (27.7)	141 (72.3)	2.53 (1.64-3.92)	< 0.0001
<i>no*</i>	60 (13.1)	397 (86.9)	1	-
“Swelling”: <i>sí</i>	109 (27.2)	292 (72.8)	18.4 (7.09-51.9)	< 0.0001
<i>no*</i>	5 (2.0)	246 (98.0)	1	-
Isquemia cerebral: <i>sí</i>	26 (59.1)	18 (40.9)	8.54 (4.30-17.0)	< 0.0001
<i>no*</i>	88 (14.5)	520 (85.5)	1	-
Cisternas comprimidas-ausentes: <i>sí</i>	109 (27.2)	292 (72.8)	18.4 (7.09-51.9)	< 0.0001
<i>no*</i>	5 (2.0)	246 (98.0)	1	-
Desplazamiento de la línea media: <i>sí</i>	57 (30.2)	132 (69.8)	3.08 (1.99-4.76)	< 0.0001
<i>no*</i>	57 (12.3)	406 (87.7)	1	-
Volumen de la lesión > 25 cc: <i>sí</i>	42 (30.2)	97 (69.8)	2.65 (1.67-4.21)	< 0.0001
<i>no*</i>	72 (14.0)	441 (86.0)	1	-
Cirugía: 0-6 horas	42 (20.4)	164 (79.6)	1.33 (0.85-2.07)	0.18
> 6 horas*	8 (7.8)	94 (92.2)	1	-
<i>no cirugía*</i>	64 (18.6)	280 (81.4)	1	-
Tipo de cirugía (0-6 horas): <i>descompresiva</i>	7 (19.4)	29 (80.6)	0.93 (0.34-2.47)	0.88
<i>no descompresiva*</i>	35 (20.6)	135 (79.4)	1	-

*: categorías de referencia; -: datos no aplicables; #: prueba exacta de Fisher para 2 colas; GCS: “Glasgow Coma Scale”; IC: intervalo de confianza; OR: “odds ratio”; p: probabilidad de error

TABLA 2. Factores pronósticos de mortalidad precoz tras el traumatismo craneoencefálico grave: resultados del análisis bivariante en la cohorte de derivación.

El análisis multivariable identificó los siguientes factores pronósticos independientes de mortalidad precoz, asignándoles además una puntuación a cada uno de ellos según sus coeficientes de regresión logística, es decir, según sus pesos relativos: *lesión traumática tipo VI (4 puntos)*, *lesión traumática tipo IV (3 puntos)*, *lesión traumática tipo III (2 puntos)*, *ausencia de respuesta motora (2 puntos)*, *midriasis bilateral arreactiva (2 puntos)*, *lesión traumática tipo V (1 punto)*, *edad mayor o igual a 65 años (1 punto)*, *descerebración (1 punto)* y *«shock» (1 punto)* (Tabla 3). La puntuación total para cada

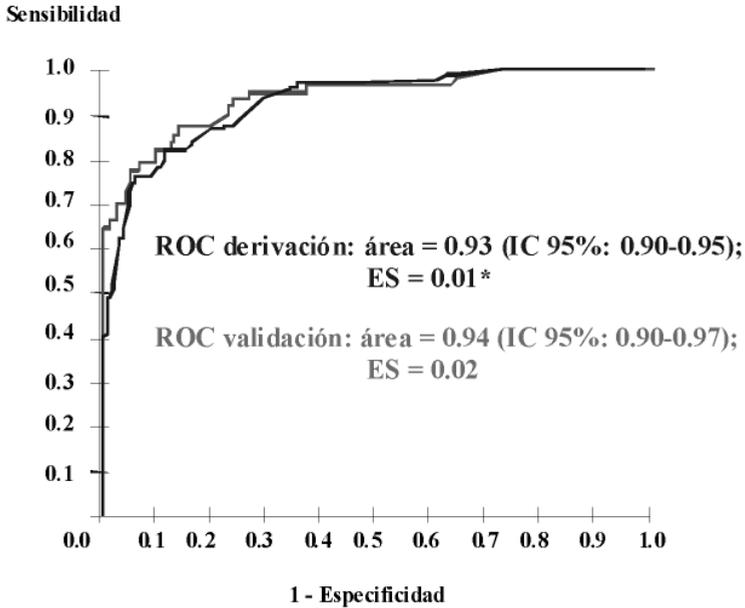
paciente, por tanto, podría oscilar teóricamente entre 0 (ningún factor pronóstico de mortalidad precoz) y 10 (paciente mayor o igual a 65 años, sin respuesta motora, en midriasis bilateral arreactiva, que hubiera presentado cualquier episodio de «shock» y tuviera una lesión en la TC craneal de tipo VI). Sin embargo, ningún paciente del estudio puntuó 10.

VARIABLE	COEFICIENTE	ES	OR (IC 95%)	p	PUNTOS
Edad mayor o igual a 65 años	1.29	0.48	3.62 (1.42-9.23)	0.007	1
Ausencia de respuesta motora	1.94	0.40	6.93 (3.15-15.3)	<0.0001	2
Descerebración	1.24	0.37	3.44 (1.65-7.17)	0.001	1
Midriasis bilateral arreactiva	1.85	0.34	6.33 (3.25-12.3)	<0.0001	2
“Shock”	1.18	0.32	3.27 (1.76-6.07)	0.0002	1
Lesión traumática tipo III	2.03	0.55	7.64 (2.61-22.4)	0.0002	2
Lesión traumática tipo IV	3.20	0.77	24.5 (5.36-112)	<0.0001	3
Lesión traumática tipo V	1.37	0.54	3.92 (1.37-11.2)	0.01	1
Lesión traumática tipo VI	4.17	0.90	64.6 (11.0-379)	<0.0001	4

ES: error estándar; IC: intervalo de confianza; OR: “odds ratio”; p: probabilidad de error

TABLA 3. Factores pronósticos independientes de mortalidad precoz tras el traumatismo craneoencefálico grave: resultados del análisis multivariable

Se pudo comprobar que el modelo pronóstico funcionaba adecuadamente al aplicarlo a la cohorte de validación. Así, el área bajo la curva «receiver operating characteristic» (es decir, qué porcentaje de sujetos clasifica correctamente el modelo) para la cohorte de derivación fue 0.93 (0.90-0.95) y para la de validación 0.94 (0.90-0.97), sin encontrarse diferencias significativas entre ambas curvas ($p = 0.66$) (Figura 4).



* ES: error estándar, IC: intervalo de confianza

FIGURA 4. Comparación entre las curvas «receiver operating characteristic» (ROC) de ambas cohortes desarrolladas a partir de los factores pronósticos independientes de mortalidad precoz tras el traumatismo craneoencefálico grave.

Para los 895 pacientes del estudio se calculó la probabilidad de fallecer precozmente (primeras 48 horas) para cada puntuación (Tabla 4). Tomando como referencia las puntuaciones de 0 y 1, el riesgo de fallecer precozmente va incrementándose progresivamente a medida que la puntuación también aumenta. Todos los pacientes que tuvieron 9 puntos fallecieron en las primeras 48 horas. Por contra, ninguno que puntuara 0, lo hizo precozmente. Todos los pacientes que tuvieron 8 ó 7 puntos y que no fallecieron en las primeras 48 horas (en total 4 casos), lo hicieron sin embargo pasado ese tiempo, entre los días 3 y 22. De los pacientes que puntuaron 6, sólo 1 consiguió sobrevivir, quedando gravemente incapacitado. De manera similar, 4 de los pacientes que puntuaron 5 lograron sobrevivir, 2 de ellos gravemente incapacitados y los otros 2 moderadamente incapacitados.

PUNTUACIÓN	Nº FALLECIDOS PRECOZMENTE/ Nº PACIENTES	TASA DE MORTALIDAD PRECOZ (%)	OR (IC 95%)	p
0*	0/186	0	1	-
1*	5/208	2.4		
2	12/164	7.3	6.14 (1.97-20.4)	0.0004#
3	13/99	13.1	11.8 (3.78-38.9)	<0.0001#
4	16/67	23.9	24.4 (7.94-80.0)	<0.0001#
5	31/60	51.7	83.2 (28.0-265)	<0.0001#
6	27/34	79.4	300 (79.1-1261)	<0.0001#
7	46/49	93.9	1193 (239-7277)	<0.0001
8	20/21	95.2	1556 (159-38114)	<0.0001#
9	7/7	100	-	-

*: categorías de referencia; -: datos no aplicables; #: prueba exacta de Fisher para 2 colas; IC: intervalo de confianza; OR: "odds ratio"; p: probabilidad de error

TABLA 4. Probabilidad de fallecer precozmente de acuerdo a la puntuación observada.

En la Tabla 5 se muestra la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y el porcentaje de pacientes correctamente clasificados, para cada puntuación o punto de corte en los 895 sujetos del estudio. Analizando la tabla, observamos cómo los pacientes que tienen, por ejemplo, 8 o más puntos, suponen un 3.1% del total (28 sujetos de los 895) y para ese punto de corte, la sensibilidad es del 15.3%, la especificidad del 99.9%, la proporción de falsos positivos (complementario del valor predictivo positivo) del 3.6%, y la proporción de falsos negativos (complementario del valor predictivo negativo) del 17.3%, con un porcentaje de pacientes correctamente clasificados del 83.1%.

PUNTUACIÓN	Nº PACIENTES (%)	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VPP (%)	VPN (%)	PACIENTES CORRECTAMENTE CLASIFICADOS (%)
> ó = 0	895 (100)	100	-	19.8	-	19.8
> ó = 1	709 (79.2)	100	25.9	25.0	100	40.6
> ó = 2	501 (56.0)	97.2	54.2	34.3	98.7	62.7
> ó = 3	337 (37.7)	90.4	75.3	47.5	97.0	78.3
> ó = 4	238 (26.6)	83.1	87.3	61.8	95.4	86.5
> ó = 5	171 (19.1)	74.0	94.4	76.6	93.6	90.4
> ó = 6	111 (12.4)	56.5	98.5	90.1	90.2	90.2
> ó = 7	77 (8.6)	41.2	99.4	94.8	87.3	87.9
> ó = 8	28 (3.1)	15.3	99.9	96.4	82.7	83.1
> ó = 9	7 (0.8)	4.0	100	100	80.9	81.0
> ó = 10	0 (0)	-	100	-	80.2	80.2

-. datos no aplicables; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

TABLA 5. Parámetros para la predicción del pronóstico según las diferentes puntuaciones.

Uno de los aspectos más interesantes radica en cuantificar el error que comete el modelo, en concreto, cuando predice que el paciente sobrevivirá a las primeras 48 horas pero en realidad fallece antes de ese tiempo (tasa de falsos negativos) (Figura 5). Si no aplicáramos ningún criterio de selección, dispondríamos de todos los pacientes pero asumiríamos una mortalidad precoz del 19.8%, que el modelo no podría identificar. Visto de otra manera, si el objetivo consistiera en aceptar, por ejemplo, sólo un 4.6% de mortalidad precoz, habría que excluir al 25% de los individuos. La misma lectura cabe para la tasa de falsos positivos (el modelo predice que el paciente fallecerá precozmente pero éste sobrevive pasado ese tiempo).

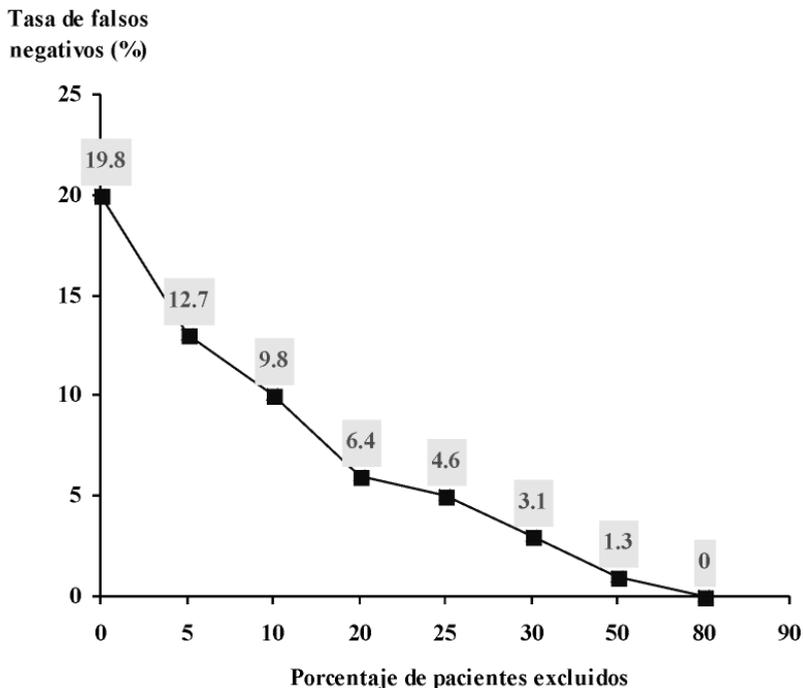


FIGURA 5. Porcentaje de pacientes que se excluirían del estudio en función de la tasa de falsos negativos.

Un paso más en esta línea de investigación consistió en realizar la validación externa del modelo. Así, entre los años 2004 y 2006, se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico en 8 hospitales de 6 Comunidades Autónomas Españolas, recogiendo un total de 386 pacientes en los que se consiguió demostrar que el modelo pronóstico de mortalidad precoz funcionaba de forma satisfactoria (8).

UN ANÁLISIS HISTÓRICO DEL TCEG

El estudio descriptivo y las características, por tanto, de los 895 pacientes con TCEG que constituyen la serie histórica de este trabajo, se resumen y muestran en la Tabla 6 (9). Las categorías más frecuentes fueron: edad entre 15 y 24 años, sexo masculino, ocupante de vehículo, pacientes recibidos directamente desde el lugar del trau-

N° DE PACIENTES (%) (n = 895)			
CARACTERÍSTICA	SÍ	NO	DESCONOCIDO
Edad, años:	<i>15-24</i>	347 (38.8)	
	<i>25-34</i>	193 (21.5)	
	<i>35-44</i>	110 (12.3)	
	<i>45-54</i>	92 (10.3)	
	<i>55-64</i>	70 (7.8)	
	<i>> or = 65</i>	83 (9.3)	
Sexo:	hombre	700 (78.2)	
	mujer	195 (21.8)	
Antecedentes médicos		168 (18.8)	727 (81.2)
Mecanismo del trauma:	<i>ocpante de vehiculo</i>	579 (64.7)	
	<i>caida-atropello</i>	277 (30.9)	
	<i>impacto directo-aplastamiento</i>	39 (4.4)	
Procedencia:	<i>lugar del traumatismo</i>	530 (59.2)	
	<i>otro hospital</i>	365 (40.8)	
Traslado:	<i>asistido</i>	639 (71.4)	
	<i>no asistido</i>	256 (28.6)	
Puntuación total GCS:	3	159 (17.8)	
	4	144 (16.1)	
	5	140 (15.6)	
	6	159 (17.8)	
	7	192 (21.4)	
	8	101 (11.3)	
Puntuación total GCS baja		443 (49.5)	452 (50.5)
Puntuación GCS motor:	1	159 (17.8)	
	2	145 (16.2)	
	3	145 (16.2)	
	4	173 (19.3)	
	5	273 (30.5)	
Puntuación GCS motor baja		449 (50.2)	446 (49.8)
Reactividad pupilar:	<i>invalorable</i>	40 (4.4)	
	<i>normal</i>	405 (45.3)	
	<i>midriasis unilateral arreactiva</i>	273 (30.5)	
	<i>midriasis bilateral arreactiva</i>	177 (19.8)	
Deterioro neurológico	187 (20.9)	708 (79.1)	
Crisis	66 (7.4)	829 (92.6)	
“Shock”	350 (39.1)	545 (60.9)	
Hipoxia	269 (30.1)	626 (69.9)	
Lesiones asociadas extracraneales	604 (67.5)	291 (32.5)	

GCS: “Glasgow Coma Scale”

(sigue)

N° DE PACIENTES (%) (n = 895)			
CARACTERÍSTICA	SÍ	NO	DESCONOCIDO
Cirugía urgente extracraneal	50 (5.6)	845 (94.4)	
Anemia	648 (72.4)	198 (22.1)	49 (5.5)
Coagulopaia	602 (67.3)	242 (27.0)	51 (5.7)
Fractura craneal	462 (51.6)	433 (48.4)	
Tipo de lesión traumática:	<i>I</i>	32 (3.6)	
	<i>II</i>	290 (32.4)	
	<i>III</i>	199 (22.2)	
	<i>IV</i>	44 (4.9)	
	<i>V</i>	307 (34.3)	
	<i>VI</i>	23 (2.6)	
Hematoma epidural	126 (14.1)	769 (85.9)	
Hematoma subdural	335 (37.4)	560 (62.6)	
Contusión focal	192 (21.5)	703 (78.5)	
Contusión múltiple unilateral	22 (2.5)	873 (97.5)	
Contusión múltiple bilateral	80 (8.9)	815 (91.1)	
Lesión axonal difusa	392 (43.8)	503 (56.2)	
Hemorragia subaracnoidea	208 (23.2)	687 (76.8)	
Hemorragia intraventricular	281 (31.4)	614 (68.6)	
“Swelling”	548 (61.2)	347 (38.8)	
Isquemia cerebral	52 (5.8)	843 (94.2)	
Cisternas comprimidas-ausentes	552 (61.7)	343 (38.3)	
Desplazamiento de la línea media	256 (28.6)	639 (71.4)	
Volumen de la lesión > 25 ml	172 (19.2)	723 (80.8)	
Cirugía:	<i>no cirugía</i>	494 (55.2)	
	<i>cirugía 0-6 hr</i>	273 (30.5)	
	<i>cirugía > 6 hr</i>	128 (14.3)	
Cirugía descompresiva (0-6 hr)	64 (23.4)	209 (76.6)	
Evolución:	<i>buena recuperación</i>	183 (20.4)	
	<i>incapacidad moderada</i>	152 (17.0)	
	<i>incapacidad grave</i>	117 (13.1)	
	<i>estado vegetativo</i>	24 (2.7)	
	<i>exitus</i>	419 (46.8)	
Pronóstico final:	<i>favorable</i>	335 (37.4)	
	<i>desfavorable</i>	560 (62.6)	
Mortalidad en las primeras 48 horas	177 (19.8)	718 (80.2)	

GCS: “Glasgow Coma Scale”

TABLA 6. Características de los pacientes que sufren un traumatismo craneoencefálico grave.

matismo, traslado asistido, puntuación total en la GCS de 7, puntuación motora en la GCS de 5, pupilas no «patológicas», lesiones extracraneales asociadas, anemia, coagulopatía, fractura craneal, lesión traumática tipo V, «swelling», cisternas comprimidas-ausentes, no cirugía, exitus y pronóstico desfavorable.

La edad de los pacientes osciló entre los 15 y los 94 años con una media de 35.2 años. El tiempo transcurrido desde el traumatismo al ingreso en el Hospital «12 de Octubre» varió entre 20 minutos y 51 horas, con una media de 2.7 horas. El tiempo transcurrido desde el traumatismo a la realización del primer escáner osciló entre 20 minutos y 6 horas, con una media de 2.6 horas. En los pacientes intervenidos en las primeras 6 horas (273 casos), el intervalo traumatismo-cirugía transcurrió entre 70 minutos y las 6 horas, con una media de 3.7 horas (Tabla 7).

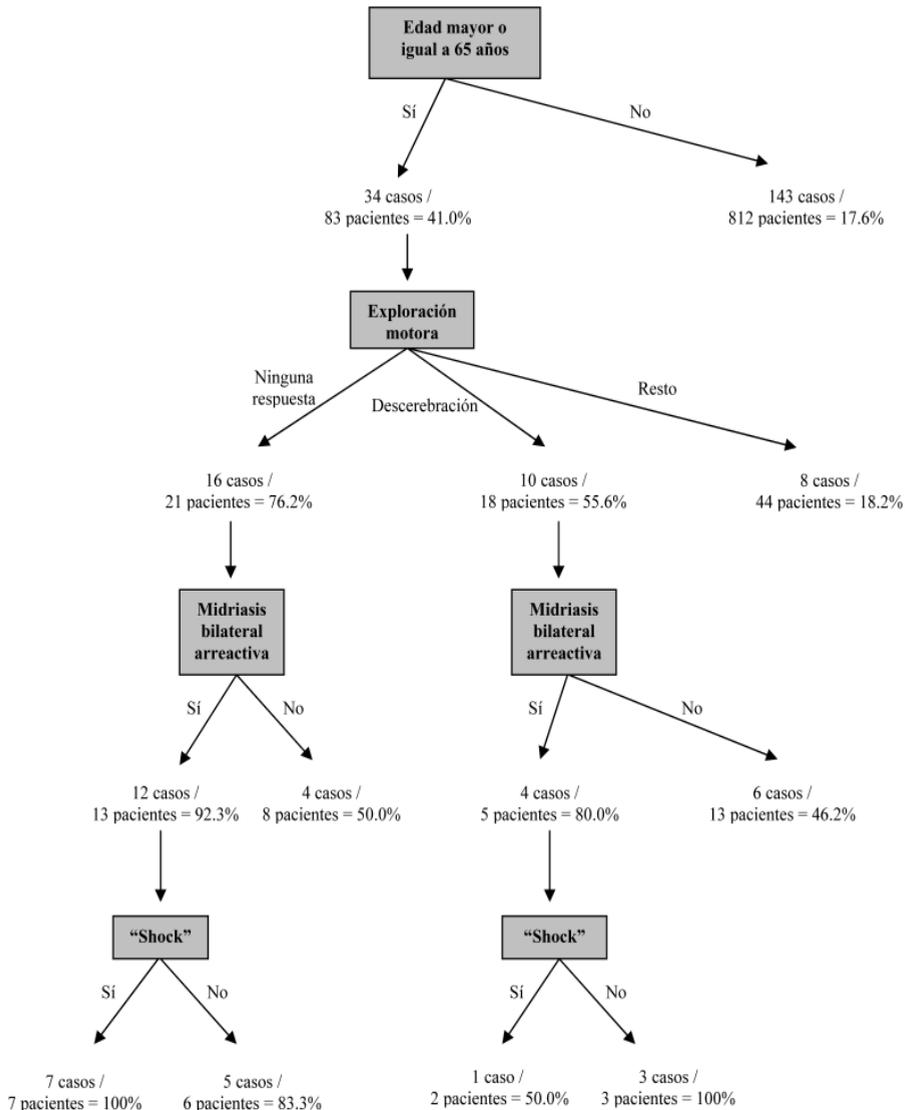
	MEDIA	DS	RANGO
Edad (años)	35.2	17.8	15-94
Intervalo traumatismo-ingreso (horas)	2.7	4.1	0.3-51.0
Intervalo traumatismo-TC craneal (horas)	2.6	1.3	0.3-6.0
Intervalo traumatismo-cirugía (horas)	3.7	1.3	1.2-6.0

DS: desviación estándar; TC: tomografía computarizada

TABLA 7. Parámetros descriptivos de la edad y de los intervalos traumatismo-ingreso, traumatismo-tomografía computarizada craneal y traumatismo-cirugía.

La Figura 6 muestra un algoritmo de la probabilidad de fallecer precozmente a partir de las variables clínicas. El numerador de cada fracción expresa el número de fallecidos en las primeras 48 horas y el denominador el número de pacientes que cumplen la condición que se trate. Se observa que un paciente de 65 años o más, con ausencia de respuesta motora, en midriasis bilateral arreactiva y que haya presentado cualquier episodio de «shock», no requerirá siquie-

ra la realización de TC craneal, salvo por interés documental, dado que fallecerá precozmente.



La fracción expresa el número de pacientes fallecidos precozmente / el número de pacientes que cumple la condición.

FIGURA 6. Algoritmo de la probabilidad de fallecer precozmente tras un traumatismo craneoencefálico grave en función de los factores pronósticos clínicos.

Los porcentajes de mortalidad total a lo largo de los años del estudio han oscilado entre el 24.4% (año 1999) y el 61.2% (año 1995), con un ligero descenso hacia el final de los años 80, un repunte a mediados de los 90 (1995 fue el año con el mayor número de sujetos en el estudio y el mayor porcentaje de mortalidad total) y un nuevo descenso quizás más significativo al final de esta década (Figura 7). *En conjunto, el porcentaje medio de mortalidad total ha sido del 46.8%.*

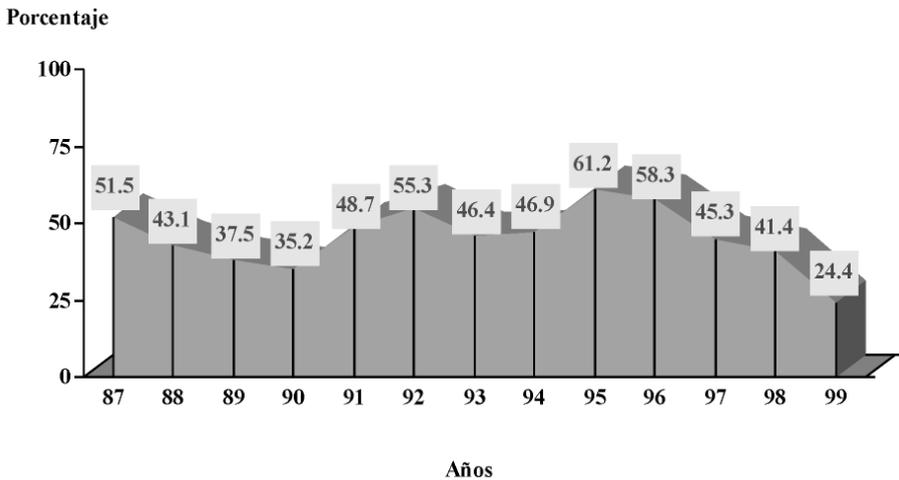


FIGURA 7. Distribución de los porcentajes de mortalidad total a lo largo de los años del estudio.

El 19.5% de los fallecimientos ocurrió en el primer día tras el traumatismo y el 22.7% en el segundo día; en total, suponen el 42.2% de todos los pacientes que fallecieron (177 de 419). En los días siguientes, los porcentajes de mortalidad descendieron llamativamente (prácticamente por debajo del 5% y a partir del día 16 por debajo del 1%), de tal manera que al décimo día había fallecido casi un 75% de los pacientes del estudio (310 sujetos) y en el día 26 lo había hecho el 90% (377 casos). Los porcentajes de fallecimiento por día tras el traumatismo se reflejan en la Figura 8.

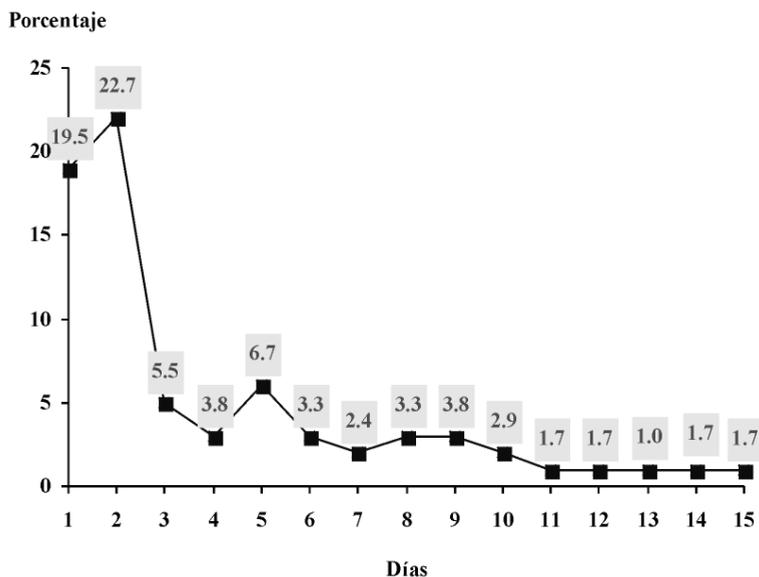


FIGURA 8. Porcentaje de fallecimientos al día tras el traumatismo craneoencefálico grave (primeros 15 días).

Los porcentajes de mortalidad precoz (primeras 48 horas) respecto a la mortalidad total a lo largo de los años del estudio han oscilado entre el 8.0% (año 1990) y el 75.9% (año 1998), y aunque como se muestra en el gráfico ha existido cierta irregularidad, la tendencia, especialmente en los últimos años, apunta hacia un aumento evidente de la mortalidad precoz (Figura 9). En conjunto, el porcen-

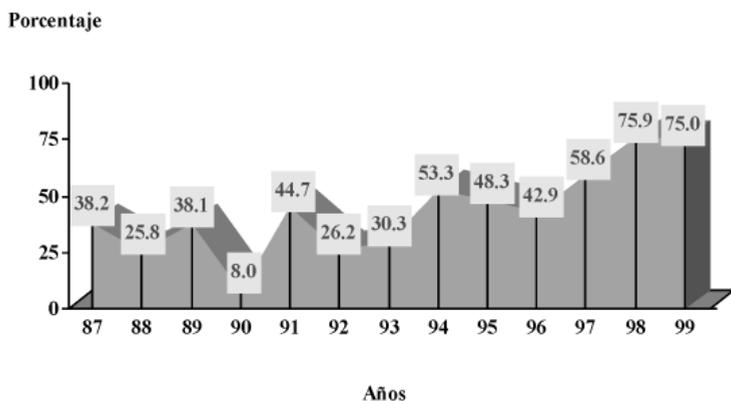


FIGURA 9. Distribución de los porcentajes de mortalidad en las primeras 48 horas respecto a la mortalidad total a lo largo de los años del estudio.

taje medio de mortalidad precoz respecto a la total fue, como ya se ha comentado, del 42.2% (177 pacientes de 419) y por tanto, puede afirmarse que *de los pacientes que fallecieron, casi la mitad lo hizo en las primeras 48 horas del traumatismo*.

Los porcentajes de mortalidad precoz (primeras 48 horas) respecto al pronóstico final a lo largo de los años del estudio han oscilado entre el 2.8% (año 1990) y el 31.4% (año 1998), con cifras más elevadas a partir de 1994 (Figura 10). Aunque en 1999 se observó un descenso en el porcentaje de mortalidad precoz, como éste fue el año con el menor porcentaje de mortalidad total, la proporción entre ambas resultó muy elevada (75.0%) (Figura 9). Globalmente, *el 19.8% de los pacientes del estudio (177 casos de los 895) falleció en las primeras 48 horas del traumatismo*, como ya se ha mencionado previamente.

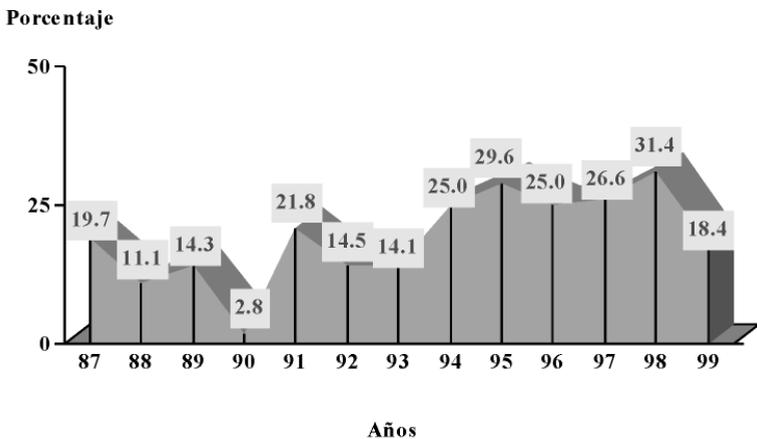


FIGURA 10. Distribución de los porcentajes de mortalidad en las primeras 48 horas respecto al pronóstico final a lo largo de los años del estudio.

CONCLUSIONES Y ESTRATEGIAS DE FUTURO

La interpretación de los resultados que hemos expuesto previamente, implica que el pronóstico de los pacientes con TCEG sigue siendo sombrío, al menos en algunos centros especializados que reciben pacientes más gravemente traumatizados, y que aunque las cifras de mortalidad global han ido disminuyendo, han aumentado las de la mortalidad precoz. Es decir, hay pacientes politraumatizados muy graves que no fallecen en el lugar del accidente, se consigue reanimarlos y trasladarlos al hospital pero mueren en las prime-

ras 48 horas del traumatismo. La otra lectura de este formidable problema es que muchos de estas personas han servido como donantes de órganos.

Como posibilidades terapéuticas y estrategias de futuro, cabe mencionar la craneotomía descompresiva. Parece claro que dentro de las medidas terapéuticas de segundo nivel frente a la hipertensión intracraneal, es la más útil (Tabla 8). En el momento actual, estamos llevando a cabo un estudio para analizar los factores pronósticos relacionados con dicha técnica y evaluar su eficacia real. No obstante y desgraciadamente, no ha demostrado utilidad cuando se realiza «de entrada», es decir, no sirve para estos pacientes que van a fallecer en las primeras 48 horas. Realmente y a día de hoy, puede decirse que la medicina actual no es capaz de evitar la muerte de estos pacientes.

Finalmente, resaltar que de nuevo la industria farmacéutica se ha decidido a «probar» otro fármaco para el TCEG. Es la progesterona. Se trata de un ensayo clínico en fase III, multicéntrico e internacional, en el que participa el Hospital «Clínico San Carlos» de Madrid.

	HIPERVENTILACIÓN	HIPOTERMIA	COMA BARBITÚRICO	CRANIECTOMÍA
TEORÍA	Disminuye el FSC	Disminuye metabolismo	Disminuye metabolismo	Aumenta capacidad craneal
MORTALIDAD		30%	58%	19%
Área isquémica	aumenta	Aumenta en recalentamiento	Disminuye si no hipotensión	disminuye
Alteraciones Metabólicas	No	Si	Si	No
Alteración farmacocinéticas	No	Si	Si	No
Inmunosupresión	No	Si	Si	No
Infecciones	Igual	Aumentan	Aumentan	Aumentan
Coagulopatías	No	Si	Si	Si
Alteraciones hepáticas	No	No	Si	No
Alteraciones cardíacas	No	Arritmias IC	Depresión miocárdica Hipotensión Disminuye GC	No
PIC	Disminuye	Rebote durante recalentamiento	Disminuye	Disminuye

FSC: flujo sanguíneo cerebral; GC: gasto cardíaco; IC: insuficiencia cardíaca; PIC: presión intracraneal.

TABLA 8. Medidas de segundo nivel para el tratamiento de la hipertensión intracraneal.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOTO, G.R.; GÓMEZ, P.A.; DE LA CRUZ, J.; LOBATO, R.D.: «[Overview of the recent clinical trials in severe head injury and analysis of their therapeutic failure]». *Neurocirugia (Astur)* 2005; 16: 39-49.
2. GÓMEZ, P.A.; LOBATO, R.D.; BOTO, G.R.; DE LA LAMA, A.; GONZÁLEZ, P.J.; DE LA CRUZ, J.: «Age and outcome after severe head injury». *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 373-81.
3. BOTO, G.R.; LOBATO, R.D.; RIVAS, J.J.; GÓMEZ, P.A.; DE LA LAMA, A.; LAGARES, A. «Basal ganglia hematomas in severely head injured patients: clinicoradiological analysis of 37 cases». *J Neurosurg* 2001; 94: 224-32.
4. BOTO, G.R.; GÓMEZ, P.A.; DE LA CRUZ, J.; LOBATO, R.D.: «[Prognostic factors in severe head injury]». *Neurocirugia (Astur)* 2004; 15: 233-47.
5. BOTO, G.R.; GÓMEZ, P.A.; DE LA CRUZ, J.; LOBATO, R.D.: «[Prognostic models in severe head injury]». *Neurocirugia (Astur)* 2006; 17: 215-25.
6. GÓMEZ, P.A.; LOBATO, R.D.; GONZÁLEZ, P; BOTO, G.R.; DE LA LAMA, A.; DE LA CRUZ, F.J.: «[Severe head injury. Hospital 12 de Octubre data base. Description of the data and analysis of the final outcome]». *Neurocirugia (Astur)* 1999; 10: 297-308.
7. BOTO, G.R.; GÓMEZ, P.A.; DE LA CRUZ, J.; LOBATO, R.D.: «Severe head injury and the risk of early death». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1054-9.
8. GÓMEZ, P.A.; DE LA CRUZ, J.; BOTO, G.R.; KAEN, A.; SARABIA, R.; LASTRA, R.; SAHUQUILLO, J.; MORERA, J.; LAZO, E.; DOMÍNGUEZ, J.; IBÁÑEZ, J.; BRELL, M.; DE LA LAMA, A.; LOBATO, R.D.: «Validation of a prognostic score of early mortality in severe head injury». *13th International Congress of Neurological Surgery*. September, 2007. Glasgow, United Kingdom.
9. BOTO, G.R.; GÓMEZ, P.A.; DE LA CRUZ, J.; LOBATO, R.D.: «A historical analysis of severe head injury». *Neurosurg Rev* 2009; 32: 343-54.

INTERVENCIÓN DEL PROF. SEOANE PRADO

En la excelente y muy clara presentación que nos ha traído se han elegido una serie de parámetros para determinar criterios de supervivencia. Podrían también haberse incluido otros y me pregunto cuales han sido las razones para seleccionar concretamente estos. En particular, resulta interesante que la existencia de una concusión focal sea factor favorable a la supervivencia.

De otro lado, y en cuanto a terapia, se observa que la hiperventilación reduce la supervivencia al causar isquemia cerebral por vasoconstricción. Ya que esta se debe a la reducción de dióxido de carbono y su efecto vasodilatador, cabría sugerir el interés de estudiar el efecto de la hiperventilación si se realizase usando como gas una mezcla de oxígeno y dióxido de carbono en concentración suficiente.

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE OCTUBRE DE 2011

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

**EL ORIGEN REMOTO DE LAS ENFERMEDADES
METABÓLICAS (OBESIDAD-DIABETES MELLITUS):
FENOTIPO AHORRADOR VERSUS GENOTIPO
AHORRADOR**

***THE REMOTE ORIGIN OF METABOLIC DISEASES
(OBESITY AND TYPE2 DIABETES MELLITUS)
THRIFTY PHENOTYPE VS. THRIFTY GENOTYPE***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL SERRANO RÍOS

Académico de Número

**HORMONAS, POLÍTICA Y DEPORTE EN LA
REPÚBLICA DEMOCRÁTICA ALEMANA (1949-1989)**

***HORMONES, POLITICS AND SPORT IN THE
GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC (1949-1989)***

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL VITORIA ORTIZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
del País Vasco

**EL ORIGEN REMOTO DE LAS ENFERMEDADES
METABÓLICAS (OBESIDAD-DIABETES MELLITUS):
FENOTIPO AHORRADOR VERSUS GENOTIPO
AHORRADOR**

***THE REMOTE ORIGIN OF METABOLIC DISEASES
(OBESITY AND TYPE2 DIABETES MELLITUS)
THRIFTY PHENOTYPE VS. THRIFTY GENOTYPE***

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL SERRANO RÍOS

Académico de Número

**«FENOTIPO AHORRADOR VERSUS GENOTIPO AHORRADOR»
(Fig. 1)**

«La transición epidemiológica sostenida a lo largo del siglo XX y en progreso en nuestro siglo XXI ha producido un incremento dramático en la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles. Y como paradigma pertinente a esta presentación: Obesidad / DM2; Enfermedad Cardiovascular y Cáncer».

El impacto de este cambio de perfil epidemiológico está asociado a una relativa menor frecuencia (en el mundo Occidental, sobre todo) de epidemias de Enfermedades infecciosas, inicialmente limitada o preferente en al mundo occidental/desarrollado pero que ya afecta progresivamente a numerosas poblaciones y grupos étnicos específicos en el mundo subdesarrollado o en desarrollo (Latinoamérica, México, Sudeste Asiático...). La figura n.º 2 resume esta tendencia.

**El origen remoto de las enfermedades metabólicas
(Obesidad-Diabetes Mellitus)**

“Fenotipo ahorrador versus Genotipo ahorrador”



REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

BOTERO

Hospital Clínico San Carlos
SaludMadrid
Comunidad de Madrid

FIGURA 1.

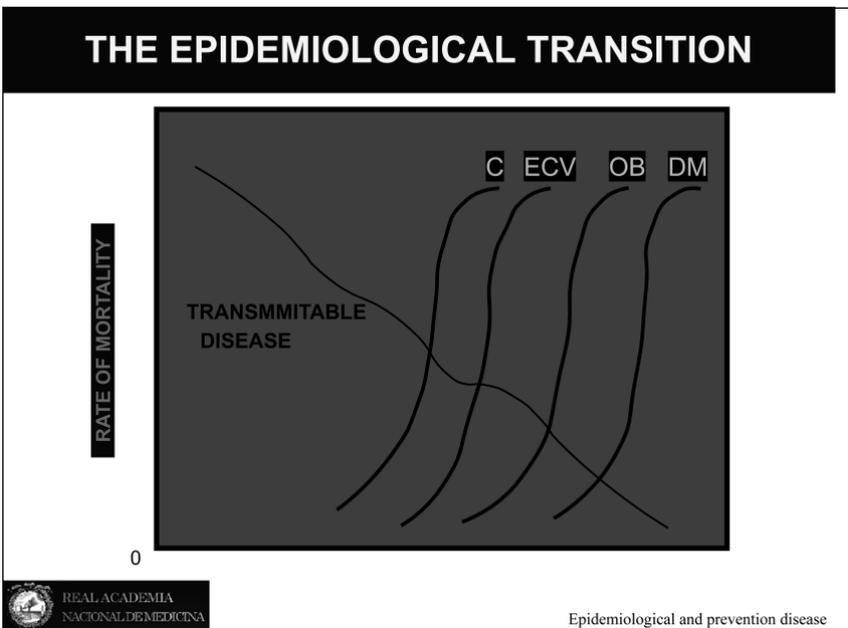


FIGURA 2.

La demostración inequívoca de esta transmisión puede ilustrarse en el contexto de esta conferencia en la Pandemia Gemela Obesidad-DM2 (Diabetes: término importado del inglés Diabetes, y con dudosa legitimidad «Españolizado»). Ningún grupo étnico, de edad o sexo es respetado con las específicas variantes (p.e. grupos étnicos) en cada caso.

Brevemente, se resumen los datos más relevantes de los componentes de esta Pandemia. Véanse la figura nº 3; y en España las figuras 4-5-6 (DM/Obesidad).

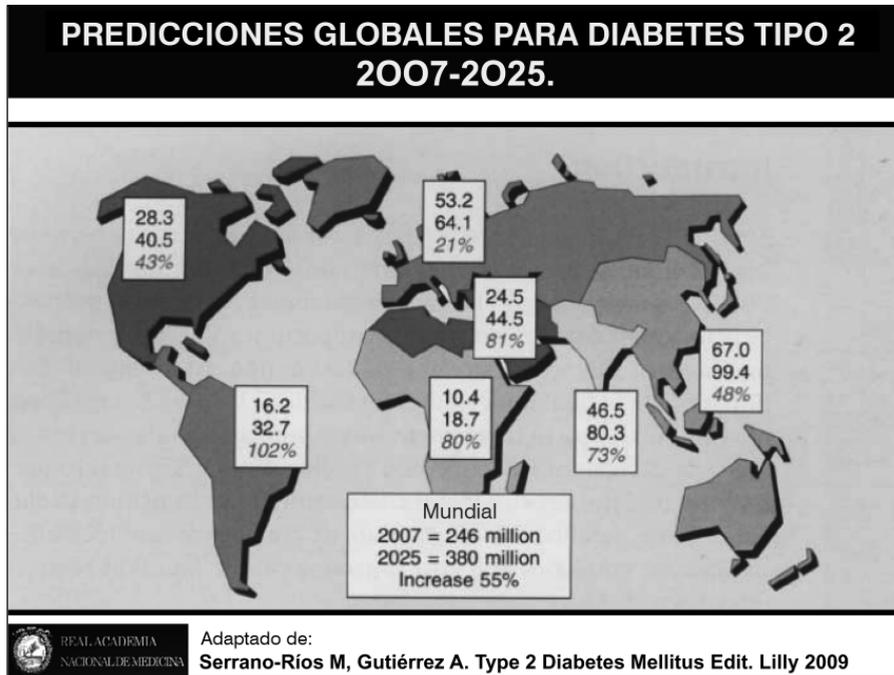


FIGURA 3.

Hoy está bien establecido, que Obesidad y DM2 (Diabetes. Fig. 7) representan el producto final de una multitud de factores externos y genéticos insertos en el contexto de una dramática transformación en el estilo de vida de la Sociedad (Occidental); y de otros ámbitos geográficos, que se han desarrollado en los últimos 50 o más años. Esta transformación ha generado graves consecuencias para la salud individual y colectiva así como considerables costes económi-

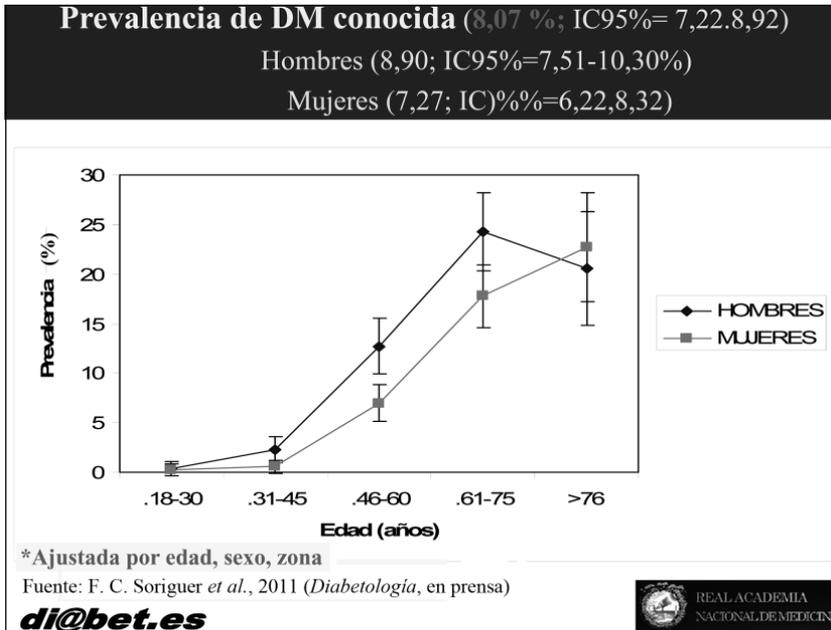


FIGURA 4.

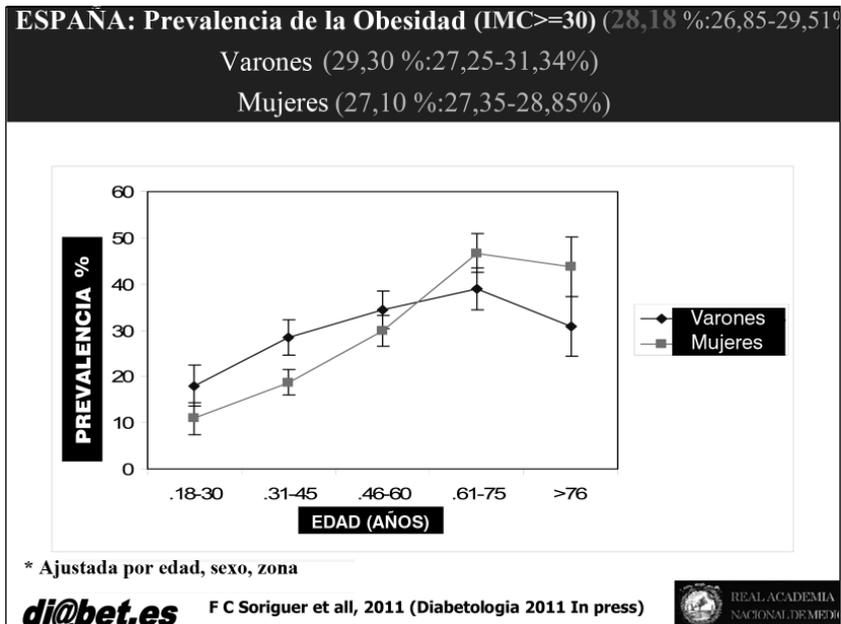


FIGURA 5.

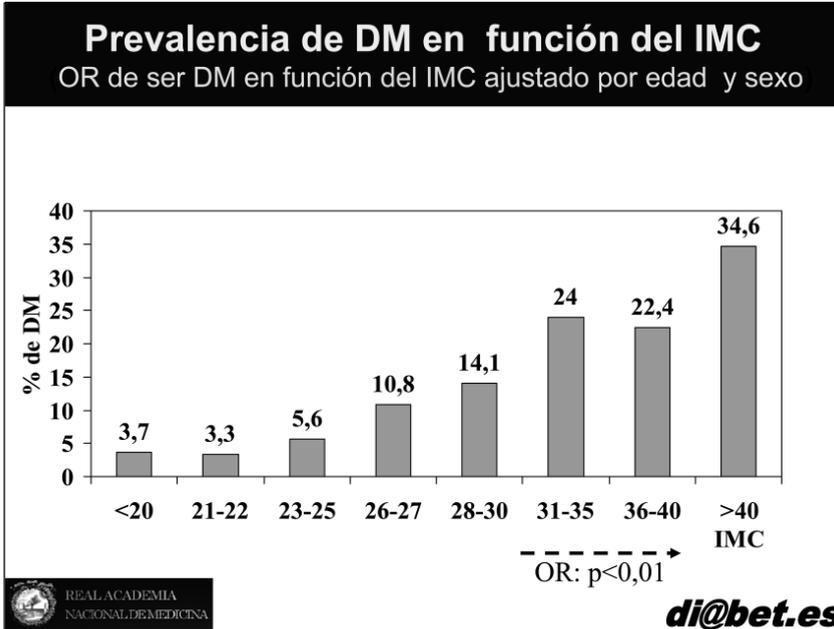


FIGURA 6.

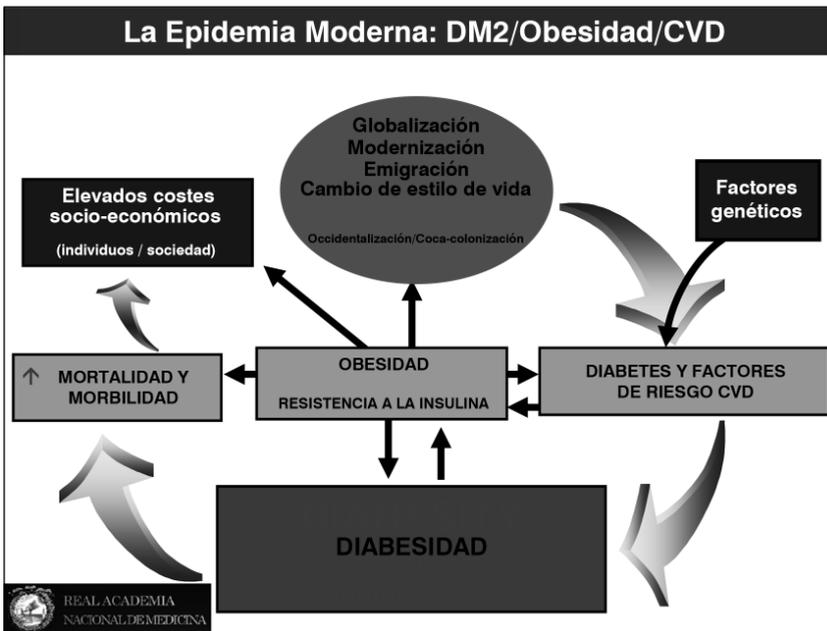


FIGURA 7.

cos. Obesidad y DM2 representan dos situaciones (típicamente con la secuencia Obesidad-DM2), multifactoriales con la resultante biopatológica común y básica de: Una ineficiente homeostasis de la energía por excesiva acumulación y escaso gasto energético en órganos específicos (Hígado, Músculo, Tejido adiposo) en la Obesidad; y en el caso de la DM2 por neta incapacidad para utilizar esa energía procedente de los alimentos. Esos defectos básicos se traducen en una marcada diversidad fenotípica, que se resume en la Obesidad, por el patrón distributivo de la grasa central o periférico o visceral (Fig. 8), es esencial en ese binomio el papel de la Resistencia a la Insulina (IR) con sus diversas consecuencias fisiopatológicas, así como un estado proinflamatorio de bajo grado (Subclínico) que subyace a ambos Obesidad-DM2 (Fig. 7). También en el dúo Obesidad-DM2 existe una notable heterogeneidad genética revelada en formas no frecuentes monogénicas y/o sindrómicas; así como poli-oligogénicas en las expresiones fenotípicas comunes que constituyen más del 95% de todos los casos de Obesidad-DM2.



FIGURA 8.

¿Cual es el origen de esta Pandemia? Que factores predominan?: ¿Genotipo o fenotipo? En que «*consiste*» el genotipo y como (si acaso), está modulado por el impacto de factores ambientales. En el limitado tiempo asignado a esta presentación esas preguntas han sido (y aún son) formulados en dos hipótesis diferentes por diferentes autores:

A) «*The Thrifty genotype*» o del genotipo eficiente o ahorrador (traducido al español con cierta licencia) en el uso de la energía asequible en los alimentos. Genotipo teórico éste, formulado por el famoso genetista americano Neel en 1962, y posteriormente corregido por él mismo (1970). La cuestión original sobre un origen remoto evolutivo para esta pandemia es: ¿Por qué una enfermedad como la DM2 con tanta morbi-mortalidad, ha llegado a ser tan prevalente... en ciertas poblaciones como los Indios Americanos... ¿Es que ese genotipo «ahorrador», hoy letal, fué indispensable para sobrevivir en épocas de carestía alimentaria; y por tanto confirió en esas épocas (alternancia de «*Fiesta y Hambre*») una ventaja evolutiva?

Según esa hipótesis, ese genotipo eficiente (o ahorrador) habría permitido almacenar energía (en forma de grasa) durante la abundancia de alimentos para proveerla en las posibles futuras etapas de carestía; y en ese proceso, la sensibilidad a la insulina como hormona esencial en la regulación de la ingesta y la homeostasis de la energía sería el biomarcador de tal genotipo. En definitiva, esta hipótesis está formulada desde una perspectiva antropológica de la evolución de la Alimentación/Nutrición de la especie humana. La figura n.º 9 desarrolla la historia evolutiva de la especie humana (alimentos, estado nutritivo, actividad física) que habrían transitado desde el «*hambre a la abundancia y viceversa*» en periodos (miles de años) más o menos alternantes.

En favor de esta hipótesis, se presume que el efecto (quizá) deletéreo de la Sociedad moderna, pueda confirmarse en la espectacular y rápida (30-40 años) incidencia de Obesidad y DM2 en poblaciones emigrantes del «*campo a la ciudad*» (Típico ejemplo: en las islas Naurú en el Océano Pacifico). O en casos típicos como en Indios Pima en Arizona adaptados a la «*coca-cola, colonización*» en los que prevalece la Diabetes como la más alta del mundo (>70%), en contraste con la rareza o ausencia de Obesidad-DM2 en sus «hermanos» genéticos habitantes de las áreas rurales más pobres en el Norte de México. La figura n.º 10 es bien ilustrativa de estas diferencias entre

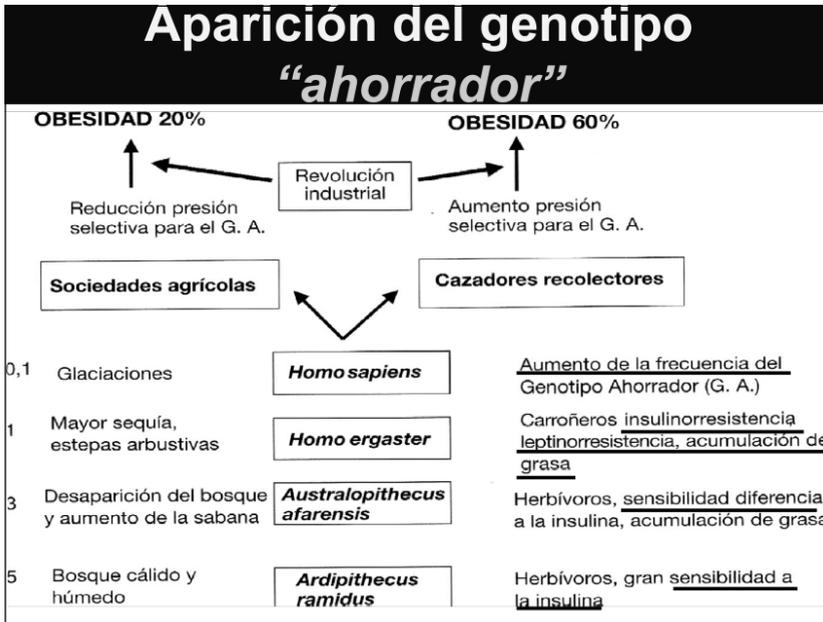


FIGURA 9.

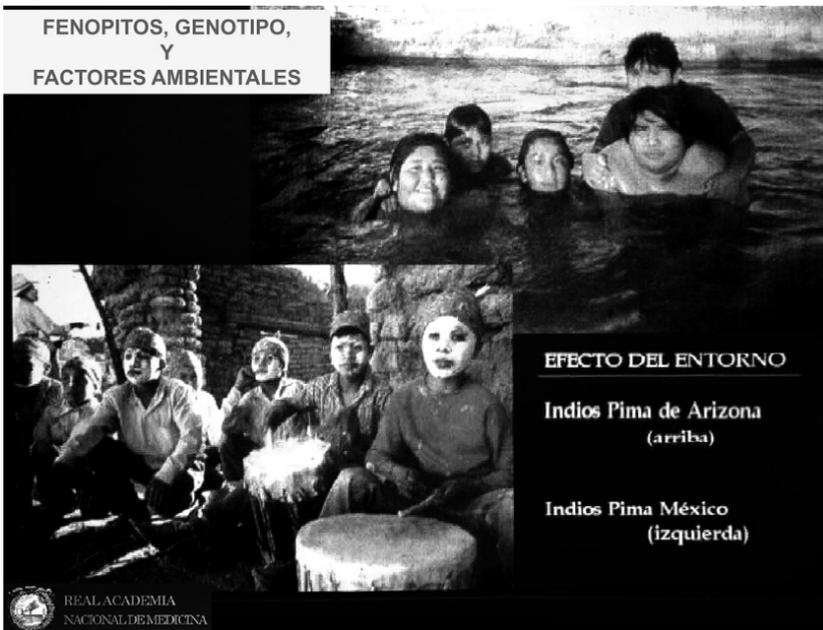


FIGURA 10.

Indios Pima, en Arizona («*Colonizados*») y sus hermanos («*Naturales*») en Nuevo México.

En qué pueda consistir este genotipo «teórico» lo examinaremos más adelante a la luz de los hallazgos de la Genética Molecular reciente (años 1990-) en Obesidad-DM2. Basta dejar constancia aquí de la inconsistente realidad obtenida en modelos animales apropiados; o la falta de datos antropológicos seguros sobre esas alternancias (hambre/abundancia) en nuestros antecesores, sobre todo Europeos. No obstante, que la hipótesis del genotipo ahorrador tal como fué formulada carece hoy de suficiente soporte científico, el concepto puede ser aplicado a ciertos grupos étnicos con referencia al potencial valor de la Resistencia a la Insulina para explicar aquellas variaciones. Y desde luego para estimular la investigación genética en ambas situaciones así como correlaciones con los heterogéneos fenotipos de Obesidad y DM2.

Por otra parte, debe considerarse a la luz de los conocimientos actuales la relación entre: *Genes y Diabetes*: En efecto, la DM2 y la Obesidad tienen un inequívoco componente familiar y hereditario bien conocidos. En la figura 11 se detallan los riesgos de padecer DM2 según el grado de parentesco familiar. Desde un 50-70% en ambos padres Diabéticos a 80-90% en Gemelos Monozigóticos.

HEREDABILIDAD: OBESIDAD-DM2
ESTRATEGIAS TRADICIONALES

- 1- Agregación familiar**
 - Acumulación familiar de obesidad

- 2 - Estudios en gemelos**
 - Mayor concordancia para obesidad en gemelos monozigotos

- 3 - Estudios en familias**
 - Variedad de “modelos estadísticos” con influencias genéticas

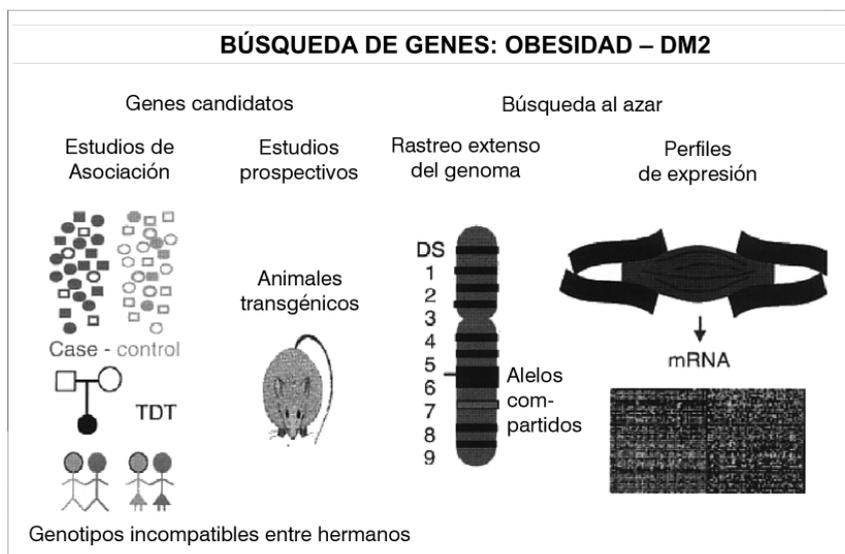
Por ejemplo, con:

- Impacto genético en el IMC entre 40-70%, o de
- Obesidad visceral en un 60%


REAL ACADEMIA
NACIONAL DE MEDICINA

FIGURA 11.

En ningún caso se ha demostrado una concordancia de 100% en gemelos M2, lo que indica ya la contribución no genética a este trastorno metabólico. Del mismo modo, en la Obesidad la concordancia en Gemelos Univitelinos para heredar rasgos fenotípicos claves (IMC, perímetro de la cintura) es inferior a 100% con el mismo significado (Figura 11). De aquí, que la búsqueda de genes en DM2-Obesidad se halla considerado una pesadilla (V. Neel) o «*como buscar una aguja en un pajar*». En los últimos 20 años, sin embargo, se han desarrollado estrategias de búsqueda de genes (fig. 12) desde estudios de asociación caso control con «rastreo» genómico extenso (GWAS). Nos referimos aquí solo a los hallazgos con esta metodología que en no más de 6 años (2006-) ha agrandado (y no ha terminado, por supuesto) la lista de Genes de cierta relevancia en DM2 como ilustran las figuras 13 y 14; con una comprobación global menor el 10%, lo que indica que más del 90% de la predisposición genética de la DM2 («*missing heredabilidad*») falta por conocer. Si bien ya se comienza a profundizar en esa heredabilidad restante con plataformas de genotipación más potentes en «*el exoma*» (región codificante del genoma) y otras estrategias (metabochip), de alta resolución.



Adaptado de:
Lyssenko V et al 2005;134-151. En: The MS at the beginning of the XX1st Century. Editors: Serrano-Ríos M et al.

FIGURA 12.

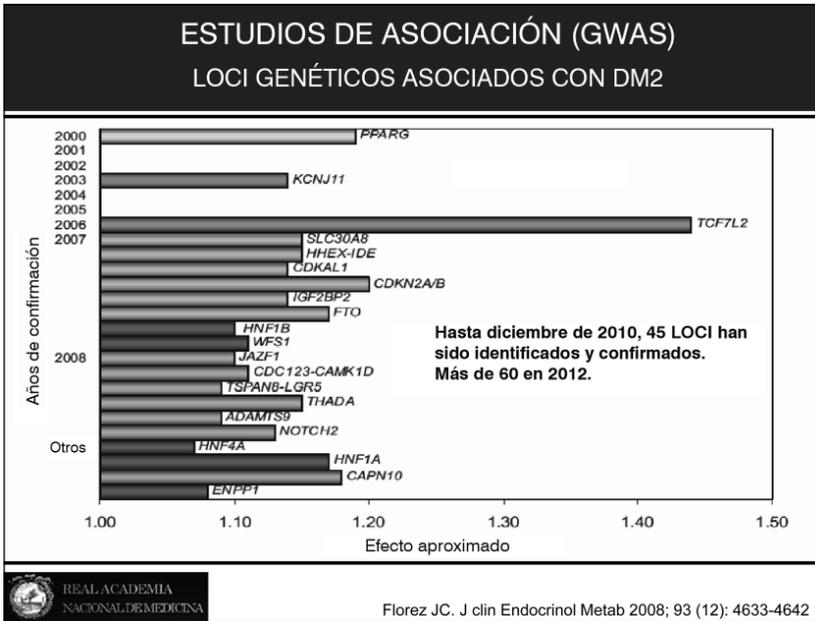


FIGURA 13.



FIGURA 14.

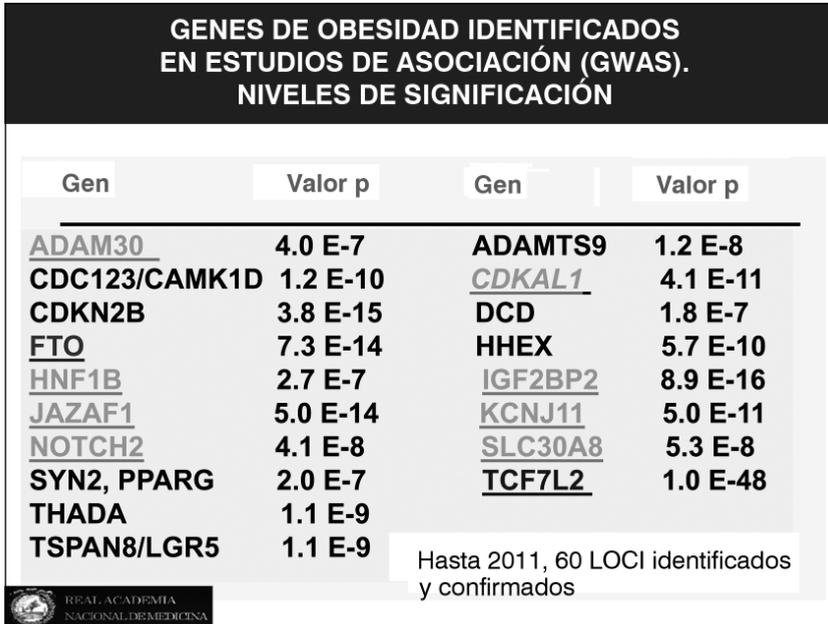
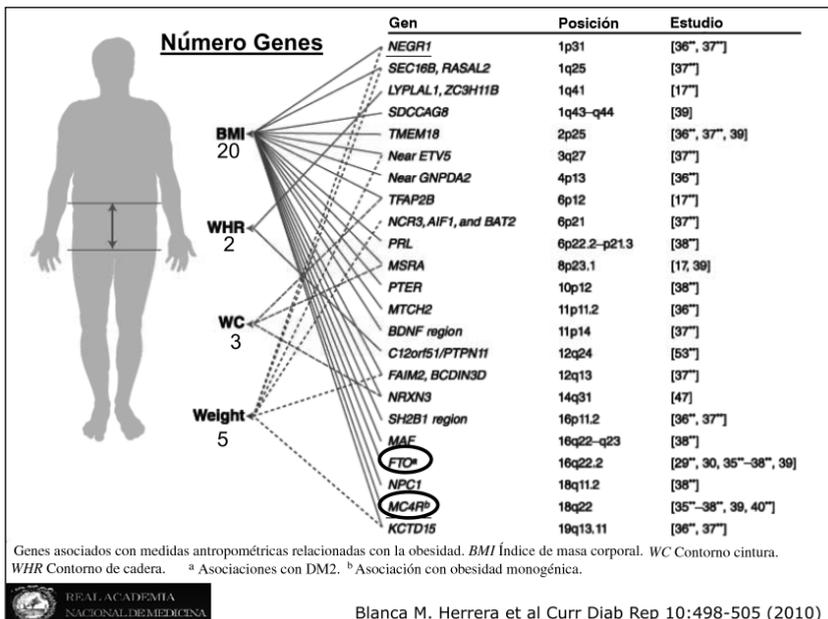


FIGURA 15.



Blanca M. Herrera et al *Curr Diab Rep* 10:498-505 (2010)

FIGURA 16.

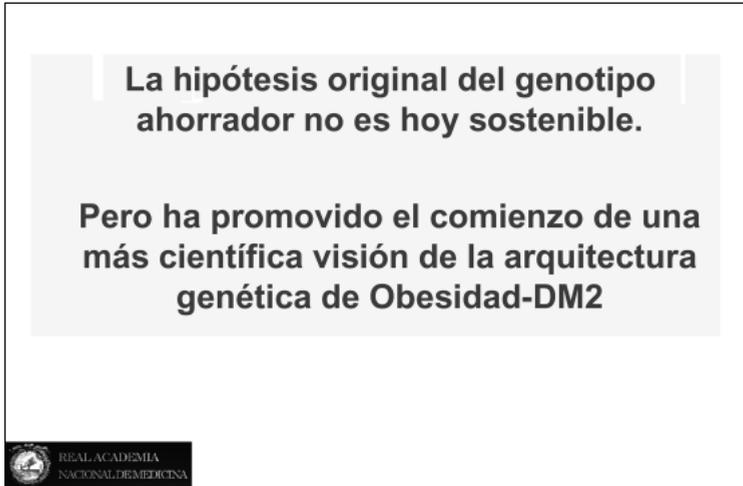


FIGURA 17.

Del mismo modo, las figuras 15 y 16 ilustran datos referentes a aquellos genes de confirmada mayor contribución a la predisposición a obesidad. Así, estudios muy recientes indican, por ejemplo, que la mayoría de aquellos genes en DM2 regulan la secreción de Insulina y la sensibilidad a la misma más que «marcar» la existencia IR (Resistencia a la Insulina), como se describe en la Figura 14. Lo que en principio, aparte los resultados de algún otro estudio reciente esa arquitectura genética en DM2 NO soporta la tesis del genotipo ahorrador, pero sí reafirma el papel central de la apropiada función de la célula beta y de la sensibilidad tisular a esta hormona para un adecuado equilibrio gasto/energética en la homeostasis de la energía. En resumen la hipótesis del genotipo ahorrador tal como fuera formulada no es hoy sostenible pero ha impulsado una indagación más científica de la presunta arquitectura genética de DM2-Obesidad (Fig. 17).

B) La hipótesis alternativa para explicar esta Pandemia y su origen remoto (quizá no tanto) en la vida intrauterina y su influencia junto al crecimiento postnatal sobre la vida adulta. Esta hipótesis conocida como «*Thrifty Phenotype Hipótesis*» o de «*Fenotipo ineficiente o ahorrador*» formulada por D.J. Barker en 1960. La formulación de la hipótesis y su fundamento se resumen en las Figs. 18 y 19. En otras palabras, «un pobre desarrollo fetal, podría tener consecuen-

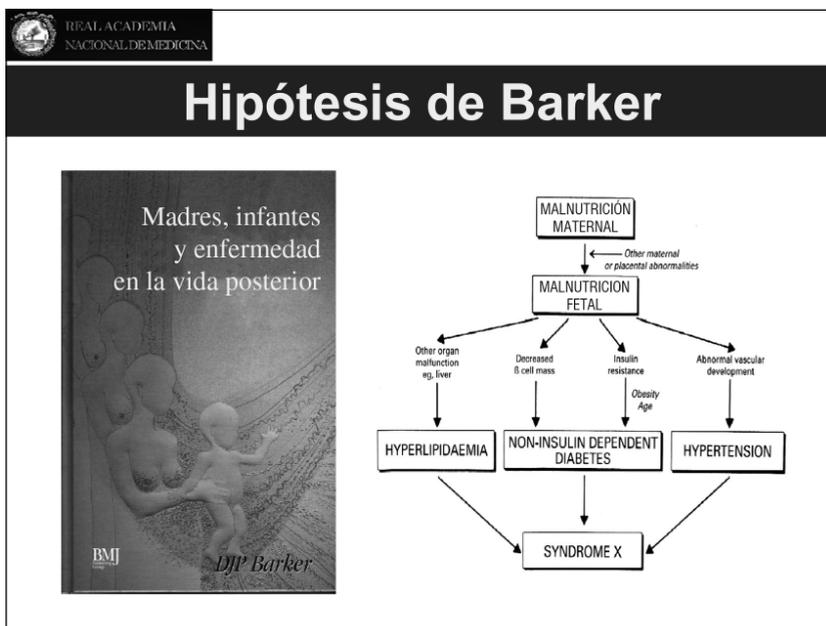


FIGURA 18.

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

La Hipótesis de Barker: “La deficiente nutrición *“in útero”* y durante la infancia provocaría cambios anatómicos, fisiológicos y metabólicos Y el ambiente nutricional hormonal y metabólico ofrecido por la madre al feto *“programaría”* su futuro. (1990)

FIGURA 19.

cias a largo plazo como: Obesidad, Intolerancia a la glucosa, Resistencia a la Insulina y Enfermedad Cardiovascular; lo que representaría el resultado del éxito o del fracaso de los mecanismos de adaptación del feto y del niño a una nutrición insuficiente y/o de escasa

eficiencia nutricional («*Thrifty*»). Según esta propuesta si en la edad adulta, la capacidad del páncreas para mantener la homeostasis de la glucosa fuera sobrecargada (p.e. Abundancia excesiva de ingesta de nutrientes de alta densidad calórico), podría precipitar la aparición de Obesidad y DM2 y también de ECV (Enfermedades Cardiovascular; y aún de ciertos tipos de Cáncer [Colon, Mama y otros]).

La concepción inicial de esta hipótesis por Barker surgió al establecer una clara correlación entre el peso al nacer de ciertos individuos y sus parámetros fenotípicos de Obesidad/DM y complicaciones C-V/Hipertensión/S.M. en la edad adulta o como causa de Mortalidad (C-V). El estudio epidemiológico seminal (retrospectivo) de Hertfordshire (UK) concluyó que: «*Los índices de mortalidad por cardiopatía isquémica en relación con el peso corporal a 1 año de edad en 6500 varones (1911-1930) decreció en relación (inversa: Aumento) con este parámetro*». Otros datos del grupo de D.J. Barker, incluyen esa misma correlación con la aparición de Obesidad/SM/Cardiopatía isquémica Coronaria. Esta hipótesis fue confirmada en la sorprendente experiencia adquirida durante el «*Invierno del hambre*» en Ámsterdam bajo la ocupación nazi (1944) de modo que niños nacidos en el 3^{er} trimestre de embarazo de madres «*hambrientas*», mostraron un mayor riesgo (incidencia) de DM2-Obesidad-CV en su edad adulta.

A lo largo de años desde la formulación de esta hipótesis su confirmación (o no) se ha sucedido en diversos estudios de la literatura. No obstante, en un reciente meta-análisis (2008) incluyendo 37 estudios epidemiológicos bien validados, se concluye que esta hipótesis, referida específicamente al peso al nacer, parece muy consistente con marcadas diferencias en el riesgo de SM entre diferentes grupos por edad, sexo y origen étnico. Es evidente, que la hipótesis remota de la vida intra-uterina y postnatal está «contaminada» por los eventos imprevisibles de la vida adulta, desde los cambios en los hábitos nutricionales y del estilo de vida, a infecciones, exposición a contaminantes, fármacos, stress socio-económico y otros factores ambientales que modularían las «*adaptaciones remotas*» del fenotipo ahorrador Fig. 26. En todo caso el «*impacto*» genético y transgeneracional adquiere un relieve de particular relevancia. En este sentido, estudios prospectivos muy recientes indican que el impacto del bajo peso al nacer puede ser modulado por el genotipo (p.e. PPAR_γ que regula la sensibilidad a la insulina). Y del mismo modo la expresión o «*silencio*» de genes presumiblemente de predisposición

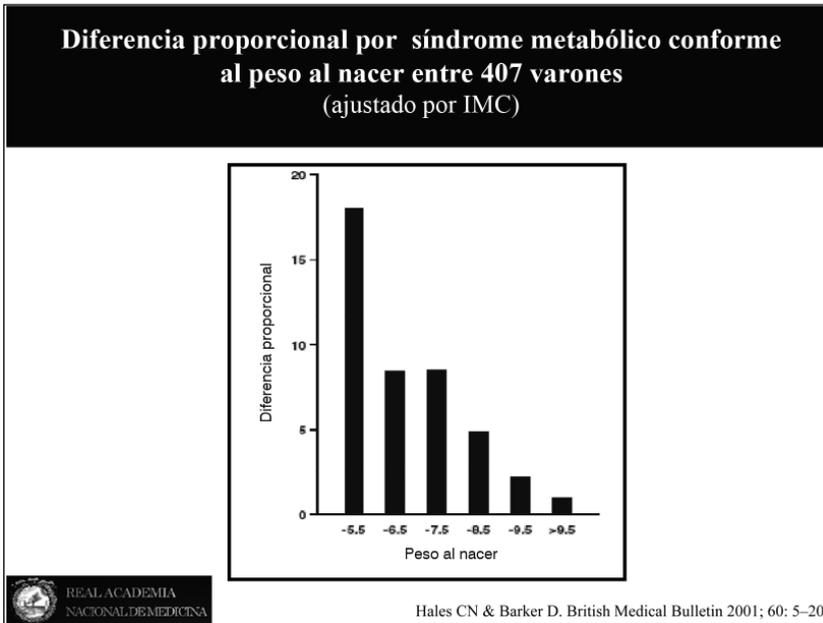


FIGURA 20.

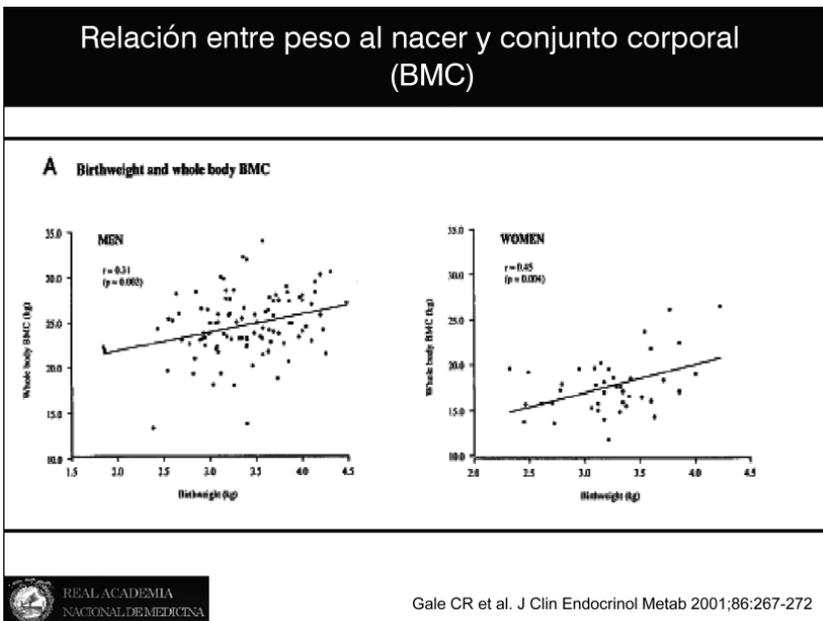


FIGURA 21.

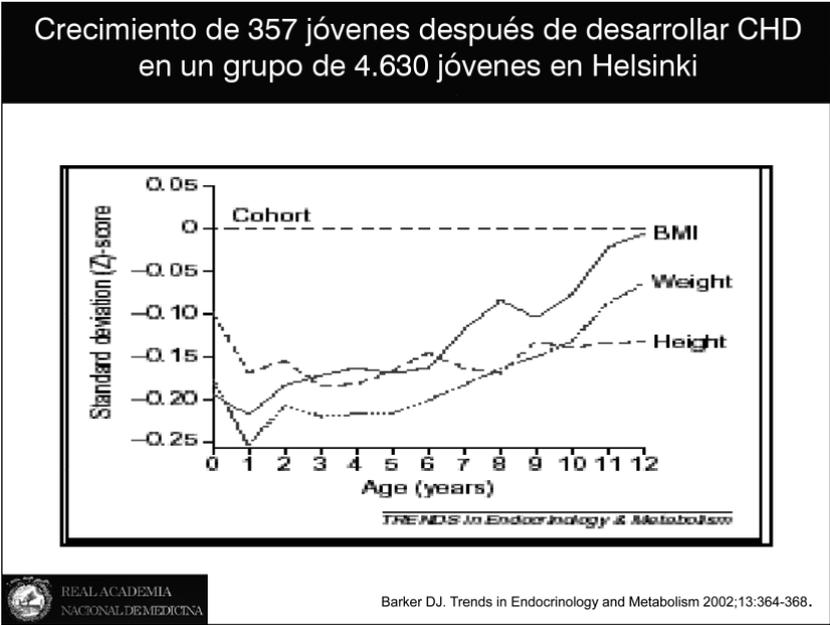


FIGURA 22.

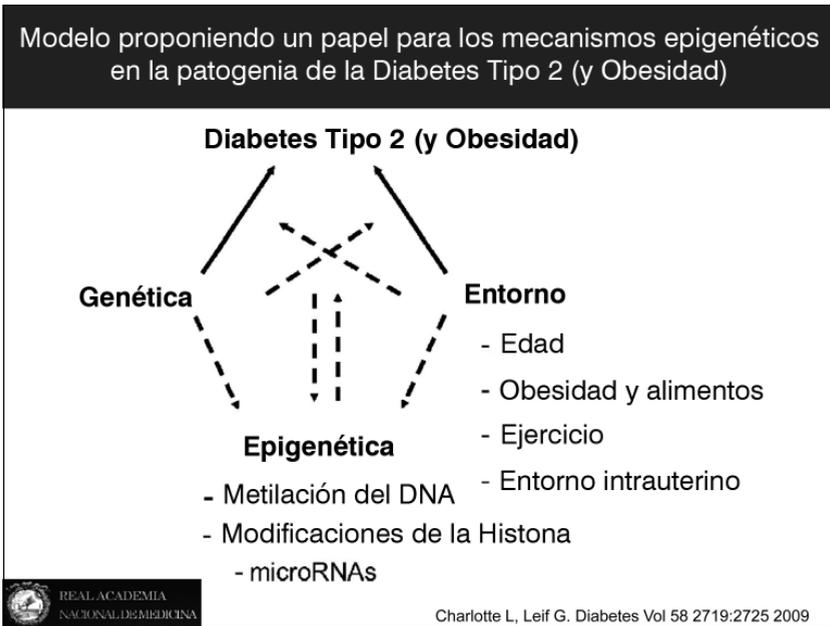


FIGURA 23.

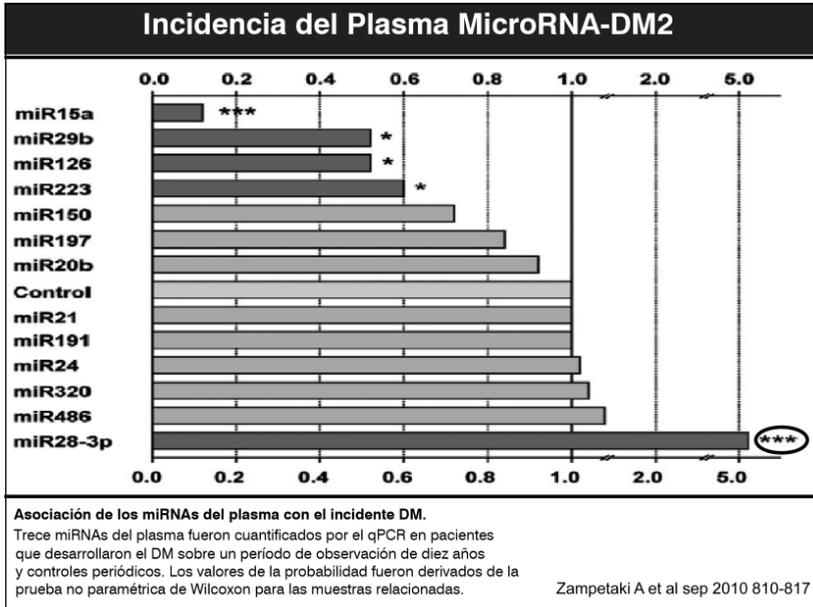


FIGURA 24.

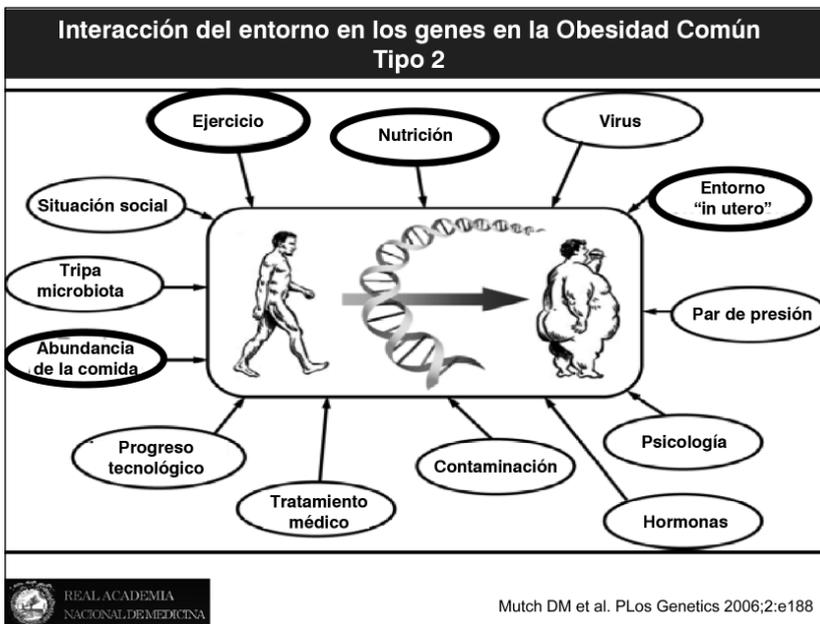


FIGURA 25.

serían modificada por efectos epigenéticos de aquellos factores ambientales sobre el DN», como resumen las figuras 26-27 y 28. En el escenario de estas enfermedades multifactoriales, en esta hipótesis como en la anterior ***ni el fenotipo ni el genotipo*** (Fig. 23), tienen la explicación exclusiva y que cambios ambientales (desde la nutrición a la infección, el stress o el grado de ejercicio físico), pueden modificar la expresión de genes de predisposición potencialmente relevantes a través de mecanismos básicos como:

a) Cambios epigenéticos (Fig. 23).

b) La regulación del mensaje genético por algunos miembros de la extensa familia de moléculas/Micro RNA no codificantes, con no más de 20 nucleótidos, que son detectables en sangre circulante; y que pueden (tanto como los cambios epigenéticos) contribuir a explicar porqué un individuo con «*fenotipo o genotipo tradicional*», no se producen a largo plazo, efectos regulares de la expresión del mensaje genético a nivel de RNA mensajero de esta particular familia de microRNAs que presumieran una u otra hipótesis (***Genotipo vs Fenotipo ahorrador*** Figs. 24 y 25). Estas consideraciones (Fig. 29) obligan a reconsiderar la hipótesis del fenotipo ahorrador como se indica en la Fig. 26.



• Conclusiones: Las hipótesis de Genotipo y Fenotipo ahorradores, si bien profundamente modificadas por los conocimientos científicos actuales retienen cierto valor, para descubrir nuevas vías patogénicas, estrategias novedosas de diagnóstico / clasificación, predicción, prevención y terapéutica potenciales de estas enfermedades (Obesidad-Tipo2), de tan enorme impacto pandémico sobre la salud individual y pública

FIGURA 26.

Descubrir con nuevas tecnologías de Genotipado de Alta resolución / Metabochip y otros, la “herencia restante” 75-80% en Obesidad-DM2.

Investigar en profundidad la regulación de genes en la arquitectura genética de DM2-Obesidad: Epigenética, MicroRNA y otros “omics”.

Retos 1 y 2 en grupos étnicos aparte los Europeos: Aborígenes (islas del Pacífico, Australianos), Indios Nativos en vs / Latinoamericanos, Países Asiáticos (Japan, China)

FIGURA 27.

Abordar con nuevas estrategias la interacción de factores ambientales como Nutrientes (Nutrigenómica / Nutrigenética), Tóxicos y contaminantes ambientales.

De especial importancia el impacto del Genoma microbiano-intestinal, con el “ambiente” del huésped animal y humano.

Entre varios otros.

FIGURA 28.

Traslación de esos y otros problemas de la interacción genofenopítica a la Fármacogenética / Medicina personalizada y tan importante: Descubrir nuevas vías metabólicas y potenciales dianas terapéuticas.

Por fin esclarecer las conexiones genofenotípicas descubiertas en estudios epidemiológicos validados entre DM2-Obesidad y ECV con otros trastornos de extraordinaria prevalencia y tradicionalmente considerados aparte) como ciertos tipos de cáncer: Colon, mama, próstata.

FIGURA 29.

El resumen: como subraya Mc Carthy experto mundial en el estudio de la Genética de DM2/Obesidad, la Combinación Ambiente/genes resultará ser de alto o bajo riesgo según el peso relativo de cada uno de ellos. Las conclusiones más actuales sobre las relaciones genotipo-fenotipo ahorrador, así como las perspectivas y futuras (Figs. 26, 27, 28 y 29).

* **Nota:** Al pie de cada Figura, aparecen las citas Bibliográficas pertinentes.

INTERVENCIONES

Prof. Alonso Fernández

Felicito al Prof. Serrano Ríos por su disertación tan profunda como ilustrativa. A continuación planteo dos cuestiones:

1.^a El concepto de adipostato, una especie de termostato regulador del metabolismo de la grasa enclavado en el hipotálamo, nos permite entender mediante su oscilación funcional por qué una persona puede cambiar bruscamente de orientación en su equilibrio ponderal, entre tendencia al aumento o descenso de peso, manteniéndose estables las variables internas y externas, centrales y periféricas.

2.^a Desde mi punto de vista, la relación de la conducta alimentaria con la personalidad, noción donde se integran conjuntamente los factores epigenéticos y los factores ambientales interaccionados con el genoma. De modo que, salvo casos extremos, debemos comprender la conducta alimentaria en función de la personalidad.

De aquí proviene la presentación de tipos de obesidad sujetos a experiencias contrapuestas.

Así tenemos, por ejemplo, como la sobreprotección familiar del niño es responsable de un tipo de obesidad infantil, y por el contrario, la frustración de una mujer adulta puede conducirla a una de las modalidades más importantes de la tradicional obesidad psicósomática, en contradicción con la experiencia común de la supresión del apetito inducida por una frustración o cualquier otro tipo de experiencia displacentera.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por tan excelente y actualizada comunicación. Con la premura del tiempo quisiera realizar algunas consideraciones. Es muy importante el cambio en la prevalencia de los patrones de enfermedad, con predominio de las crónicas y como forman entidades conexas Obesidad, Diabetes tipo 2 y Enfermedades Cardiovasculares. La consideración de los Factores de Riesgo FR nos pueden servir para ejercer la acción preventiva a escala individual y poblacional. Las consideraciones sobre la Epigenética son muy acertadas, así como el *environmental trigger* . y la importancia de los Estilos de vida en el desarrollo de la enfermedad. La respuesta desde el punto de vista de la Salud Pública podemos matizarla en las consideraciones de la Ley

Gral de Sanidad de 1986 y de la Ley de Cohesión de 2001, y la reciente ley de Salud Pública. Al revisar ésta parece que tiene indefiniciones sobre la Atención Primaria y sobre las Enfermedades crónicas de tan alta prevalencia. En cambio apuesta por una cultura de la evaluación, y hay que establecer una serie de Indicadores validos y universales. Se considera el CMBD, la UE utiliza 17, EEUU 12.

Desde el punto de vista individual se consideran los FR como pueden ser el IMC o el Indicador de medir la cintura estimando FR en la mujer >88 cm y en el Varon >102 cm. Es importante la consideración de aspectos sociales, el consumo de alimentos de alta energía, comer fuera de casa, el *fast food*, falta de consumo de frutas y verduras, exceso de bebidas azucaradas, sedentarismo etc. El documento de consenso de la Seedo y Fesmad corroboran estas consideraciones.

Un aspecto a considerar es la hipótesis de Barker sobre el hambre, el estrés de la mujer durante el embarazo y sus repercusiones en los NBPN Niños de bajo peso al nacer, e incluso la adquisición acelerada de peso en el determinismo de futuras enfermedades metabólicas. En este sentido realizamos en el Hospital La Paz una tesis sobre los Factores determinantes NBPN y observamos que eran de un 4%, la media en España era de un 5%, estaban en relación con escaso número de controles durante el embarazo, y los Riesgos relativos RR se incrementaban en madres solteras RR 2,7, adolescentes, de clase social baja, analfabetismo, etc.

Es importante la importancia de la flora intestinal, los microbiota en el desarrollo de los aspectos metabólicos, como ha indicado. Muchas gracias por tan importante comunicación.

Prof. Pérez Pérez

Hablamos de la evolución. La teoría de la evolución fue emitida por Darwin desde las Islas Galápagos.

A partir de la misma se planteó el gran problema sobre el origen del hombre: por Creación o por evolución.

Es evidente que el impacto de la evolución ha llegado y está llegando a la especie humana.

Cuando la evolución encuentra una dificultad, el proceso se para y no continúa hasta que se modifica el genoma (organización cromosómica, mutación). Por eso la evolución cuando consigue su objetivo se transmite a la descendencia.

Prof. Rodríguez Villanueva*Caso de Diabéticos Tipo 2*

¿Qué sucede en aquellos casos en los que los diabéticos de algunos países no cuentan con la necesaria insulina, por desgracia caso bastante frecuente?

Prof. Santiago Martínez-Fornes

En primer lugar, mi felicitación y gratitud por la lucidez con que el Prof. Serrano Ríos ha expuesto el resultado de sus investigaciones genéticas en la obesidad-diabetes mellitus, uno de los principales problemas sanitarios y culturales de nuestro tiempo.

Me ha encantado volver a escuchar la palabra AHORRO, que yo temía que la Real Academia de la Lengua hubiese suprimido del diccionario por falta de uso.

Ahorrar procede etimológicamente del árabe «hurr», que significa liberar al esclavo mediante pago.

«Hurr» fue el rescate de «quinientos escudos de oro, en oro de España», que Fray Joan Gil pagó a Azán-Bajá por la libertad de Miguel de Cervantes, prisionero en Argel.

Los países que piden préstamos sucesivos pierden su libertad y pasamos a ser dependientes nosotros, nuestros hijos y nietos.

Queda claro por qué China es la potencia más influyente del planeta.

La selección darwiniana de las especies a favor de los individuos más aptos se cumple en todas las especies animales con excepción del hombre, como he expuesto con detalle en otra tribuna.

Incluso algunas variantes genéticas positivas se convierten en negativas cuando cambia el medio ambiente.

Por ejemplo, a lo largo de milenios de hambre se fueron seleccionando los individuos que requerían menos calorías para sobrevivir.

Posteriormente, cuando se evoluciona hacia la cultura de excesos alimentarios y muy escasa actividad física, estos individuos padecen mayormente lo que Bouchard designó bradidistrofia y hoy llamamos enfermedad metabólica, especialmente la OBESIDAD MÓRBIDA.

HORMONAS, POLÍTICA Y DEPORTE EN LA REPÚBLICA DEMOCRÁTICA ALEMANA (1949-1989)

HORMONES, POLITICS AND SPORT IN THE GERMAN DEMOCRATIC REPUBLIC (1949-1989)

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL VITORIA ORTIZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
del País Vasco

Resumen

El autor refleja su profundo conocimiento del dopaje estatal en la RDA a lo largo de su breve existencia como nación. Destaca la nula preocupación de las autoridades comunistas sobre la vida de los atletas y las secuelas de los esteroides anabolizantes en los que sobrevivieron. Lamenta que fuera el falso deporte por lo único que es conocida la RDA.

Abstract

The author shows his deep knowledge on State doping at the GDR during its brief existence as a Nation. Outstands the null concern of the communist authorities about the lifes of the athletes and the effects of the anabolic steroids in the survivors. The author regrets that the 'fake sport' was the only well known reason of the GDR's sport reputation.

APROXIMACIÓN A LA HISTORIA DE LA RDA

En el prólogo a su conocida conferencia «*¿Qué es una nación?*» (la Sorbona, 11 de marzo de 1882). Ernest Renan mostraba temor ante el funesto equivoco de palabras como nación, nacionalidad,

raza,..., al tiempo que, lapidario y cierto, señalaba que «*el hombre no pertenece ni a su lengua ni a su raza, se pertenece a sí mismo, pues es un ente libre, un ente moral*», y fijaba el eje central de la charla al definir como esencia de la nación «*que todos sus individuos tengan mucho en común*» y que, al tiempo, «*todos hayan olvidado muchas cosas*», atribuyendo a Francia la gloria de haber proclamado en la Revolución que «*una nación existe por sí misma*».

Niega Renan que la conquista, la dinastía monárquica, la tribu, la raza, la familia, la religión, el ADN o la sangre, la lengua, los intereses, las fronteras naturales..., sean suficiente elemento definidor de la nación, pues mucho más importante que todos ellos es la voluntad popular que evidencia el canto de Esparta: «*Somos lo que fuisteis, seremos lo que sois*». Una nación es, lo primero, lealtad, «*una gran solidaridad constituida por el sentimiento de los sacrificios que se han hecho y que aún se está dispuesto a hacer*», un plebiscito cotidiano, un colectivo revolucionario en busca de la fraterna libertad igualitaria.

La RDA nunca fue una nación en el sentido esencial del término. Fue un botín de guerra. La II guerra mundial acabó en 1945 tras la toma de Berlín, último bastión nazi del III Reich, por las tropas aliadas. Cuatro años después de esta sangrienta victoria aliada, otra guerra comenzaba. En 1949 las tres zonas occidentales se convirtieron en la República Federal Alemana (RFA), y empezaron en ambos lados los trabajos de reconstrucción y protección de las fronteras. Mediante la formación de los dos estados se llevó cabo la separación política. Entre la RDA y la RFA se desplegaron por primera vez policías y soldados fronterizos y más tarde se construyeron barreras, principalmente por parte de la zona oriental. Berlín se encontraba oficialmente dividido en cuatro sectores desmilitarizados a excepción de las fuerzas armadas de Francia, de Gran Bretaña, de la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas y de los Estados Unidos de América en sus zonas respectivas, e independientes de ambos estados alemanes, aunque en la práctica esta consideración tenía poca importancia. Berlín Occidental se asemejaba en muchos aspectos a un estado federal de la RFA, contando, por ejemplo, con representantes en el Parlamento (*Bundestag*) y su capital fue trasladada a Bonn. Sin embargo, Berlín Oriental fue incluso declarado Capital de la RDA (*Hauptstadt de DDR*). Alemania se había partido definitivamente en dos. Fue la solución drástica a lo que se conocía como «*el problema alemán*». El panorama político había sido radiografiado por Churchill en un famoso discurso pronunciado en Estados Unidos la primavera de 1946: «*Desde Stettin, en el*

Báltico, a Trieste, en el Adriático, ha caído sobre el continente un telón de acero(...). Tras él se encontraban todas las capitales de los antiguos Estados de Europa central y oriental, famosas ciudades y sus poblaciones y los países entorno a ellas, que se encontraban en lo que se llamó la esfera soviética. Todos estaban sometidos, de una manera u otra, no sólo a la influencia soviética, sino a una altísima y, en muchos casos, creciente medida de control por parte de Moscú». Dos años después de aquella intervención del primer ministro inglés, Stalin bloqueaba Berlín Occidental como protesta por un supuesto rearme alemán favorecido por los Estados Unidos. La situación se solucionó con una mezcla de diplomacia y publicidad (aviones americanos dejaron caer caramelos para los niños de Berlín), pero hubo momentos en los que se temió que las armas volvieran a hablar en la vieja Europa. Durante los siguientes años la escalada de tensión entre el bloque occidental y el comunista sería constante. En 1949 se creó la OTAN y el 23 de mayo de ese año tomó forma la República Federal de Alemania, que celebró sus primeras elecciones libres tres meses después. El 7 de octubre de 1949 la zona de Alemania bajo control soviético se constituyó en la República Democrática Alemana, bajo el control del SED, el partido único.

EL MURO DE BERLÍN

El Muro de Berlín (en alemán *Berliner Mauer*), denominado «Muro de Protección Antifascista» (*Antifaschistischer Schutzwall*) por la socialista República Democrática Alemana (RDA, *Deutsche Demokratische Republik* - DDR) y a veces apodado «Muro de la vergüenza» (*Schandmauer*) por parte de la opinión pública occidental, fue parte de las fronteras interalemanas desde el 13 de agosto de 1961 hasta el 9 de noviembre de 1989 y separó a la República Federal Alemana de la República Democrática Alemana hasta ese año. El muro se extendía a lo largo de 45 kilómetros que dividían la ciudad de Berlín en dos y 115 kilómetros que separaban a la parte occidental de la ciudad del territorio de la RDA. Fue uno de los símbolos más conocidos de la Guerra Fría y de la separación de Alemania. El muro debía servir a los gobernantes del Bloque del Este como forma de detener la evasión de los trabajadores y campesinos socialistas mediante el aislamiento.

El plan de la construcción del Muro de Berlín fue un secreto de estado de la administración de la RDA. El muro fue construido a

instancias del Partido Socialista Unificado de Alemania (los trabajos se llevaron a cabo bajo la dirección y la vigilancia de la Vokspolizei y de los soldados del Ejército Nacional Popular) contra las declaraciones del Presidente del Consejo de Estado (*Staatsratsvorsitzender*) Walter Ulbricht, quien, en una conferencia de prensa internacional que tuvo lugar en Berlín Oriental el 15 de junio de 1961, había contestado a una pregunta de la periodista Annamarie Doherr diciendo que «¡*Nadie tiene la motivación de erigir un muro!*»

En la noche del 12 al 13 de agosto de 1961, sin previo aviso se construyó el muro entero; solamente quedó sin construir una pequeña parte fuertemente vigilada por la policía socialista. Los soldados del Ejército Nacional Popular sellaron los accesos a Berlín Oeste (5.000 miembros de la policía fronteriza alemana (precursora de las Tropas Fronterizas, *Grenztruppen*) 5.000 miembros de la Policía Popular y 4.500 miembros de las brigadas). Tropas soviéticas se apostaron listas para el posible combate en la frontera aliada. Todos los medios de transporte que aún comunicaban ambos lados de Berlín fueron detenidos. Sin embargo, las líneas del tren municipal elevado (*S-Bahn*) y subterráneo (*U-Bahn*) de Berlín occidental que circulaban bajo Berlín Este siguieron funcionando sin detenerse en las estaciones orientales, que quedaron como estaciones fantasmas. Sólo una de las líneas afectadas de la estación Friedrichstraße permaneció en servicio, aunque bajo estrictos controles. Erich Honecker, como exsecretario del Comité Central, fue responsable de la planificación y realización del Muro en nombre de la dirección del SED. Hasta septiembre de 1961 desertaron 85 hombres de las fuerzas de vigilancia (*Grenztruppen*), además de 400 civiles en 216 escapadas. Es significativa la famosa fotografía del joven policía de fronteras Conrad Schumann saltando sobre las alambradas de la calle Bernauerstraße. El gobierno de la RDA alegó que era un «*muro de protección antifascista*» cuyo objetivo era evitar las agresiones occidentales, argumentando que la construcción del muro era consecuencia obligada de la política de Alemania Federal y sus socios de la Organización del Tratado del Atlántico Norte (OTAN). Adicionalmente, se decía que desde la Alemania Oriental que ningún muro hubiera sido necesario si Berlín Occidental no fuera una «*espina en el costado de la RDA*», como lo había definido su alcalde Willy Brandt, en el sentido de que era un enclave de otro estado insertado en el corazón de Alemania Oriental. Esta visión era compartida por los demás estados del Pacto de Varsovia, los cuales veían la rivalidad entre am-

bas Alemanias como un reflejo de la rivalidad entre los dos grandes pactos militares de la época. De todos modos, las autoridades de la RDA también reconocían que entre los objetivos del muro estaba evitar la emigración masiva o «*fuga de cerebros*».

La construcción inicial del muro fue mejorada regularmente. El «*Muro de la cuarta generación*», que empezó a construirse en 1975, era de hormigón armado, tenía una altura de 3,6 m y estaba formado por 45.000 secciones independientes de 1,5 m de longitud. Su coste fue de 16.155.000 marcos de la Alemania Oriental. Además, la frontera estaba protegida por una valla de tela metálica, cables de alarma, trincheras para evitar el paso de vehículos, una cerca de alambre de púas, más de 300 torres de vigilancia y treinta búnkeres. Al principio, solamente había un paso para los alemanes orientales en la Friedrichstraâe; las potencias occidentales tenían dos puntos de control: en Helmstedt, en la frontera entre Alemania Oriental y la parte principal de Alemania Federal, y Dreilinden, en la frontera sur de Berlín Oriental. A los puntos de control se les dieron nombres fonéticos: Alfa (Helmstedt), Bravo (Dreilinden) y Charlie (Friedrichstraâe).

Durante la existencia del muro se contabilizaron en total unas 5.000 fugas a Berlín Occidental; 192 personas murieron por disparos al intentar cruzarlo y otras 200 resultaron gravemente heridas. Intentos exitosos de fuga incluyeron la fuga de 57 personas que escaparon a través de un túnel de 145 m de longitud cavado por los berlineses occidentales, en los días 3, 4 y 5 de octubre de 1964. El intento fallido más destacado fue el de Peter Fechter. Este intentó cruzar el muro junto a su compañero Helmut Kulbeik, el cual sí consiguió llegar al otro lado del mismo. Fechter fue tiroteado y se le dejó morir desangrado a la vista de los medios occidentales el 17 de agosto de 1962.

CAE EL TELÓN DE ACERO. CAE EL MURO Y DESAPARECE LA RDA

El 9 de enero de 1989 el presidente del gobierno de la RDA, Erich Hônecker, afirmó que el muro de Berlín permanecería intacto «*durante cincuenta años, incluso durante cien años*». Fue una gran manera de comenzar un año que sería clave en la historia reciente de Europa. Poco después de aquel vaticinio, las tropas rusas abandonaban Afganistán. En marzo, los reformistas de Boris Yeltsin arrasaban en las elecciones legislativas de la URSS. En junio, Lech

Walesa hacía lo mismo en las primeras elecciones libres que se celebraban en Polonia, rompiendo la uniformidad de los países del bloque comunista. En septiembre, Hungría abría su frontera con Austria y miles de alemanes del Este pasaron a la Alemania Occidental como turistas. El 9 de noviembre de 1989, menos de un año después del pronóstico de Hönecker, caía el muro de Berlín, la frontera física que dividía Alemania, y en cierto modo Europa, en dos bloques enfrentados desde 1961.

Todo comenzó con una rueda de prensa ante los corresponsales extranjeros de Günter Schabowski, un alto cargo del politburó. Allí se anunció que los ciudadanos de la RDA podrían viajar a Alemania Federal sin restricciones, y no a través de la frontera checa, sino cruzando la frontera interalemana, a través del muro de Berlín. Cuando se le preguntó cuándo entrarían en vigor esas nuevas disposiciones, el jerarca comunista dijo que en aquel mismo instante. La noticia corrió como la pólvora y miles de personas que se acercaron a ambos lados del muro vieron cómo, en un clima de alegría y confusión, los puestos de control abrían sus puertas. Esa misma noche los berlineses comenzaron a derribar el muro con todo aquello que encontraron a mano. En la primera del EL CORREO (Bilbao) del 10 de noviembre de 1989 se ve a tres jóvenes que se abrazan subidos al muro, con la Puerta de Brandeburgo al fondo: *«La RDA abre las fronteras y deja en libertad a sus ciudadanos para desplazarse hacia Alemania Federal»*.

Dos días después de estos hechos, las fronteras de la RDA estaban colapsadas y Helmut Kohl, canciller de la Alemania democrática, intentaba tranquilizar al mundo, ahuyentando con sus declaraciones el fantasma de una gran Alemania reunificada. En los periódicos de la época se multiplicaban las fotografías que daban cuenta del hermanamiento entre los alemanes de uno y otro lado. Con el muro, caía el Telón de Acero. Comenzaba el último capítulo, breve y veloz, de la Guerra Fría y desaparecía la República Democrática Alemana.

EL DEPORTE SERÁ LA ÚNICA BASE DE PROPAGANDA Y FALSO ÉXITO DE LA RDA.

Es un hecho perfectamente demostrable que los gobernantes de la RDA consiguieron que esta nación fuera conocida en el mundo a través de un hecho universal que exclusivamente se basa en la paz

y la convivencia del género humano como es la competición deportiva. No se conocen pintores, escultores, novelistas, músicos, científicos, profesores, investigadores, arquitectos... del más elemental renombre que hubiesen desarrollado sus creaciones en la RDA. La larga sombra de la URSS controlaba todo lo que sucedía en la Alemania Oriental. Y lo único que interesaba al poder comunista era que la RDA fuera la punta de lanza de la futura y posible invasión soviética hacia el resto de Europa con el fin de conquistarla e imponer su régimen ideológico. Por esto la RDA fue dotada de un ejército muy activo y preparado para este fin. El resto tenía poca importancia. Aparece la guerra fría como una peste que sufriría toda Europa.

Con la intensificación de esta guerra fría, que tras el embargo de productos de alta tecnología *COMECON* contra el Bloque del Este se tornó en una guerra diplomática y la amenaza militar permanente, se reforzaron las fronteras, particularmente por parte del bando oriental. Las fronteras pasarían con el tiempo de ser una separación entre las dos partes alemanas, a ser parte de la frontera entre la Comunidad Económica Europea (antecesora de la Unión Europea) y el Consejo de Ayuda Mutua Económica (*COMECON*), entre la OTAN y los miembros del Pacto de Varsovia, y también entre las dos ideologías políticas y los dos bloques económico-culturales que se enfrentaban en la guerra fría. Desde el establecimiento de la RDA se incrementó la emigración en dirección a la RFA. Desde 1952, las fronteras interiores entre la RDA y la RFA se protegieron con vallas y vigilantes: se creó una zona de 5 Km. en la que sólo se podía entrar con un permiso especial (típicamente sólo para residentes). Cerca de la frontera había otros 500 m de zona prohibida y en la misma frontera una barrera de 10 m.

Pese a ello, permanecía abierta la frontera entre Berlín Este y Berlín Oeste, difícilmente controlable. Entre 1949 y 1961, unos tres millones de personas abandonaron la RDA desde Berlín Oriental. Sólo en las dos primeras semanas de agosto de 1961 emigraron 47.533 personas. Además, para muchos polacos y checos, Berlín Occidental se convirtió en la puerta hacia Occidente. A menudo se trataba de jóvenes bien formados, lo que constituía una amenaza a la economía de la RDA y, en última instancia, a la población de sus propios países de origen. De este modo a la juventud oriental que permanecía en la RDA y que no podía emigrar sólo le quedaba profesionalmente abrazar el funcionariado de corte comunista, es decir,

el ejército, el partido único y... la policía política: la STASI que se iba a convertir en el eje de todo el poder en la RDA y paralelamente en el mundo del deporte. Resulta curioso y es un hecho para meditar cómo una nación etérea, nacida de la nada, sin personalidad alguna, va a ser conocida y reconocida en el mundo por su proyección deportiva. La verdadera conquista de la RDA para lograr su estatus nacional e internacional se va a basar en colocar, primero a sus deportistas en los podiums más altos donde se izará su bandera y se escuchará su impactante himno nacional; y segundo situar a sus dirigentes deportivos en los núcleos más altos del poder deportivo (Federaciones Internacionales y Comité Olímpico Internacional) de la mano de las autoridades deportivas soviéticas, ya bien colocadas en estas áreas del poder, los mismos que preparaban a su ejército para la posible invasión de Europa por las tropas del Pacto de Varsovia. Para esto tomó el mando la Stasi y lo logró con el dopaje masivo a todos los atletas que pudieron soportarlo, obligó a colaborar a médicos, biólogos, profesores universitarios... que se plegaron a estos intereses por obligación, sin ningún tipo de ética y con las secuelas más denigrantes de toda la historia del deporte en los atletas de la RDA. Ganaron medallas, la nación se colocó en la gloria deportiva, los alemanes occidentales miraban hacia el suelo en silencio y nadie dijo nada porque la trampa estaba bien hecha, no había ni moral ni ética y todo se hacía por el bien de la patria. Éste era el panorama que presentaba la RDA en este secarral intelectual y aridez creativa y así puso rumbo a la gloria del deporte.

LA STASI (*MINISTERIUM FÜR STAATSSICHERHEIT*) TOMA EL MANDO ÚNICO Y DIRIGE TODO EL DEPORTE DE LA RDA, INVENTANDO EL DOPAJE DE ESTADO

Más acertados que los soviéticos estuvieron los alemanes de la República Democrática Alemana (RDA) en sus programas de dopaje con esteroides. Sus científicos desarrollaron un programa, altamente sofisticado y metódico, respaldado por el propio estado y bajo el control del *Ministerium für Staatssicherheit* (STASI). En él se desarrollaron diferentes subprogramas de detección de talentos y control y/o seguimiento de deportistas de alto rendimiento. Mucha información de estos programas desaparecieron con la caída del muro de Berlín, incluyendo algunas *Tesis Doctorales*, lo que impide conocer

con absoluta certeza todo lo ocurrido durante aquellos años. No obstante, se lograron salvar algunos documentos que estaban almacenados en la *Medical Academy of the National People's Army* en *Bad Saarow* al este de Berlín.



Höppner

Juventudes Hitlerianas
 Miembro del Partido Nazi
 Miembro del Partido Comunista
 Comité Central del Estado (1963)
 Ministro del Deporte (1961-1988)
 Presidente C.O. RDA (1973-1990)



Erich Hönecker

Rüdiger Häcker
 I. Leipzig

Jenapharm 

TURINABOL



Manfred Ewald

Orden Olímpica del COI 1985

El programa secreto de dopaje desarrollado en la RDA fue sin duda exitoso en el campo de los resultados deportivos y le permitió a este país alcanzar puestos relevantes en numerosos deportes (natación, atletismo, remo, piragüismo, halterofilia, balonmano, etc.) dentro del concierto internacional. Esto sirvió para que un país con pocos habitantes (alrededor de 17 millones) alcanzara las más altas cotas de rendimiento y superará a las tradicionales potencias deportivas y venciera a países con una elevada producción de deportistas.

Sin embargo, no todo fue positivo en este gigantesco fraude deportivo que supuso el programa de dopaje dirigido y tutelado por el propio Estado. En un artículo firmado por **Manuel Cano** en el diario deportivo *Marca* el 28 de diciembre de 1999 se señala que el deporte de la RDA «se ha cobrado una media de 30 víctimas anuales, según estimaciones del historiador **Geiselher Spitzer**, desde que en

1971 la STASI asumiese el control del deporte en el país y tendiese una trama para la captura de talentos». En el artículo se citan los casos del nadador **Raik Hanneman**, **Heidi Krieger**, **Iliona Slupianek**, **Detev Gerstenberger** o **Ruth Fuchs** como algunos de los más significativos.

JJ.OO.	Oro	Plata	Bronce	Puesto
México'68	9	9	7	5º
Munich'72	20	23	23	3º
Montreal'76	40	25	25	2º
Moscú'80	47	37	42	2º
Los Ángeles'84	No participó			
Seúl'88	37	35	29	2º

Tras la caída del muro, numerosos deportistas (las nadadoras **Kornelia Ender** y **Carola Nitschke**, entre otros muchos) reconocieron haber utilizado tratamientos hormonales desde muy temprana edad. Pero quien más información ha proporcionado sobre el tema ha sido **Franke Werner. Franke**, biólogo molecular del *Centro de Investigación del Cáncer* de Heidelberg, descubrió una buena parte de los documentos secretos donde se describían los estudios realizados con deportistas de la Alemania Oriental y puso al descubierto la lamentable trama sobre la que se sustentaba el milagro deportivo de esta pequeña república centroeuropea. La información más completa está contenida en dos tesis doctorales, que incluyen diagramas y gráficos referentes al rendimiento de más de 200 atletas respecto de las dosis y compuestos que estuvieron tomando.

Uno de los documentos que **Franke** encontró era una copia de las actas de una reunión secreta celebrada en 1981 en el *Instituto de Investigación para la Educación Física* en Leipzig, donde 16 científicos discutieron cómo mejorar el efecto de los estereoides sin que pudieran detectarse. La investigación avanzada en endocrinología y química hormonal era un elemento clave en varios de los proyectos aprobados en esa reunión. Los investigadores habían comprendido que el efecto de los esteroides sobre el rendimiento dependía no sólo de la dosis administrada al atleta, sino también del porcentaje de receptores de fármacos esteroides situados en el órgano de destino. Las actas de la reunión indican que el profesor **Rüdiger Häcker**, director del *Instituto de Leipzig*, se hizo cargo de un proyecto para intentar aumentar la ocupación del receptor, y, con ello, aumentar la

respuesta a los esteroides, modificando la estructura química de la molécula de los mismos.

Los investigadores también habían descubierto que la testosterona además de aumentar la masa muscular, a corto plazo provoca una conducta agresiva que podría mejorar el rendimiento, por lo que desarrollaron un aerosol nasal que aumentase los efectos «*psicotrópicos*» y la agresividad de la testosterona actuando directamente sobre el Sistema Nervioso Central. Se probó en diversos atletas, entre ellos el nadador **Hannemann**. Este deportista años después señaló que era obligatorio su uso para cualquier atleta que quisiese participar en los JJ OO de Seúl en 1988 pero «*destruía mis membranas nasales y me daba náuseas*». Los efectos secundarios eran tan graves que no pudo competir en Seúl. Algunos de los científicos implicados en el programa aún hoy ocupan cargos importantes en centros de investigación tanto en Alemania como en el extranjero. **Michael Oettel** es hoy el director del *Instituto de Biología Experimental* en Jena. Su nombre aparece en la lista de asistentes a la reunión de 1981 anteriormente citada cuando era director de investigación en Jenapharm. **Oettel** sin haberse declarado culpable sí parece preocupado por lo que hizo: «*Ahora veo que es difícil conciliar mi anterior comportamiento con la responsabilidad de ser un científico*» (**Dickman**, 1991). Tanta pena no parece muy sincera si tenemos en cuenta que su arrepentimiento sólo tiene lugar cuando supo que se publicaría un informe (**Frenke**) dando pruebas de sus manejos dopantes. Los directores del programa, **Manfred Ewald** y **Manfred Höeppner**, fueron considerados culpables de utilizar, de forma sistemática, un programa de dopaje con los deportistas alemanes. Pero ellos no actuaron solos, y sin duda estaban implicadas varias instituciones oficiales, numerosos investigadores (entre otros **Rüdiger Häcker**, director del *Instituto de Leipzig*, responsable de un programa para mejorar la eficacia de los esteroides e impedir su detección) y los laboratorios farmacéuticos *Jenapharm*.

Entre los diferentes programas, uno tenía como objetivo encontrar en 1965 un nuevo esteroide, variante del *Dianabol*, al que denominaron (*Oral Turinabol*). De la desclasificación de los documentos encontrados, sabemos que la dosis de esteroides recomendada inicialmente en la RDA era de 0.125 miligramos por kilo de masa magra, dosis que era incrementada con el paso del tiempo. También perfeccionaron el concepto de ciclos de ingesta y descanso para garantizar la afinidad del esteroide con su receptor. Para los velocis-

tas planteaban un protocolo anual de cinco ciclos diferentes. El primer ciclo (noviembre) era de cuatro semanas de ingesta y dos de descanso. En el segundo ciclo la ingesta era durante seis semanas y se descansaba cuatro para participar en las competiciones de pista cubierta. En marzo se hacía el tercer ciclo de cuatro y dos semanas. El cuarto ciclo era de cuatro semanas y se descansaba durante las primeras competiciones internacionales del año y el último ciclo era de seis semanas que terminaban con la preparación de las grandes competiciones. Las máximas dosis aplicadas superaban los 1650 miligramos durante el año (9.8 mg/día durante la fase de ingesta ó 4.5 mg/día si consideramos el total de días del año). Las dosis variaban, tal y como se muestra en la siguiente tabla, en función de variables como el sexo, la modalidad deportiva y las características individuales. Según algunas fuentes, los protocolos diseñados pese a algunos problemas vinculados, permitió a la R.D.A. conseguir grandes éxitos internacionales, especialmente en los J.J.O.O. de Munich de 1972. Con el paso del tiempo, las dosis se fueron incrementando y perfeccionando su dosificación. El Turinabol fue complementado con otros esteroides y otras hormonas. Los cambios fueron exitosos y justifican que once medallas de oro, de trece posibles, seis de once medallas de plata y una de bronce, disputadas en los JJ.OO. de Montreal fueran a parar a manos alemanas (**Ender, Thumer, Richter, Anke, Pollack**, etc.).

Brigitte Berendonk, ex-campeona de lanzamiento de disco de la RFA, y su marido **Werner Frank**, señalaron a algunas de las atletas que utilizaron mayores cantidades de *Turinabol*, y mencionan, entre otras, a las atletas **Marita Koch** y **Bärbel Wöckel**. Los autores también señalan que, en los Campeonatos del Mundo de Helsinki de 1983, las campeonas mundiales **Marlies Göhr** y **Silke Möller**, tomaban dosis diarias de 10 y 8.5 miligramos, respectivamente. La velocista y saltadora **Heike Drechsler** empezó a los 17 años tomando 935 miligramos al año, más de la mitad de lo que tomaba el decatloniano **Torsten Voss**, que solo consumía 650 miligramos al año.

En la siguiente tabla se muestran varios ejemplos de dosis anuales de esteroides androgénicos anabolizantes (Oral-Turibanol) utilizadas por atletas femeninas de la RDA que obtuvieron medallas en JJ.OO, Campeonatos del Mundo o Campeonatos de Europa. No incluye inyecciones de estrés de testosterona que fueron eventualmente utilizadas.

Dosis Anual (miligramos)	Modalidad Atlética	Dosis Anual (miligramos)	Modalidad Atlética
3680 mg	Lanzamiento Peso	1450 mg	Lanzamiento Peso
3190 mg	Lanzamiento Disco	1405 mg	Velocista
2900 mg	Lanzamiento Peso	1380 mg	Heptatleta
2615 mg	Lanzamiento Peso	1375 mg	Velocista
2590 mg	Lanzamiento Peso	1340 mg	Heptatleta
1670 mg	Velocista	1255 mg	Lanzamiento Disco
1560 mg	Vallista	1230 mg	Heptatleta
1480 mg	Vallista	1230 mg	Vallista
1474 mg	Velocista	1185 mg	Lanzamiento Jabalina
1460 mg	Velocista	---	---

Fuente: **Franke & Berendonk** (1997).

La precisión de los programas era sorprendente desde el punto de vista deportivo. Otra cosa eran las consecuencias derivadas de los mismos. Tenían tan estudiado lo que hacían, que podían establecer pronósticos muy acertados de rendimiento y determinar los resultados en las competiciones y hacer un cálculo aproximado y certero de las medallas potenciales. Por ejemplo, sabían que sus procedimientos las marcas presentaban los siguientes incrementos:

Prueba	Ganancia	Prueba	Ganancia
Peso Masculino	2.5 – 4.0 m	Peso Femenino	4.5 – 5.0 m
Disco Masculino	10.00 – 12.00 m	Disco Femenino	11.00 – 20.00 m
Jabalina Masculina	10.00 – 12.00 m	Jabalina Femenina	8.00 – 15.00 m
Martillo Masculino	6.0 – 10.0 m	400 m Femenino	4" – 5"
800 Femenino	5" – 10"	1500 Femenino	7" – 10"

La información detallada y precisa de lo que ocurría en la RDA no se supo hasta la caída del muro de Berlín y el derrumbe del gobierno de **Erich Hönecker**. Sin embargo, antes de esa histórica fecha, poco a poco se fueron conociendo aspectos, cada vez más concretos, de lo que allí estaba sucediendo. La huida masiva de deportistas hacia Occidente fue una fuente inagotable de información. Hubo quince entre 1976 y 1979 y alguno de ellos relató historias sorprendentes. El saltador de esquí **Hans Gerog Aschenbach** manifestó: «a los esquiadores de fondo se les inyecta las rodillas desde los 14 años para soportar el intenso entrenamiento... Por cada campeón olímpico 350 quedan inválidos... Hay gimnastas que tienen que llevar corsé a los 18 años porque los huesos y ligamentos de la colum-

na están destrozados. Tienen que usar silla de ruedas. A otros les han hecho desaparecer porque habían muerto.»

Además de ser expertos especialistas en el uso de esteroides, los científicos deportivos de la Alemania Oriental, también fueron los principales responsables de la introducción del uso de la GH entre los deportistas, especialmente en jóvenes deportistas que mostraban un elevado potencial para alcanzar el alto rendimiento. **Hartmut Hommel**, médico de apoyo en la preparación de la extraordinaria velocista **Marita Koch** (100 m: 11"02_{/100}; 200 m: 21"90_{/100}; 400 m: 47"60_{/100}), reconoció haber hecho uso de esta hormona con varios de los atletas que controlaba. **Koch** es una de las mejores atletas de la historia del atletismo mundial. Durante su carrera deportiva batió catorce récords del mundo al aire libre, diez de ellos en pruebas individuales, y consiguió varios récords en pista cubierta. Fue campeona olímpica de 400 m en los Juegos Olímpicos de Moscú 1980 y en la actualidad sigue ostentando el récord mundial en esta prueba con una marca de 47"60_{/100} conseguida en 1985 en Cambera. La figura de **Marita Koch** siempre generó controversia, antes y después de su retirada de las pistas en 1987. Para muchos solo fue un «*producto de laboratorio*». En 1987 se retiró de las pistas y contrajo matrimonio con su entrenador **Wolfgang Meier**. Ambos continúan casados y viven en la localidad de Kritzmow, cerca de Rostock. Tienen una hija llamada Ulrike.

No siempre las estrategias desarrolladas por los especialistas dieron los frutos deseados. El tiempo demostró que existían fisuras en sus protocolos. En ocasiones, algunos deportistas de la RDA dieron positivo en competiciones oficiales pero los resultados no fueron hechos públicos. En este sentido cabe destacar el caso de **Marlies Oelsner** (posteriormente compitió con el nombre de **Marlies Göhr**), atleta que dio positivo por esteroides tras su victoria en la prueba de 100 metros del *Campeonato de Europa Junior* de 1975 celebrado en Atenas o el positivo de la excelente lanzadora de peso **Iliona Schoknecht-Slupainek**. Esta atleta dio positivo por *nandrolona* durante la *Copa de Europa* celebrada en Helsinki en 1977, siendo inicialmente sancionada, pero pudo posteriormente continuar compitiendo en numerosas ocasiones, batiendo el récord nacional, venciendo en los JJ.OO. de Moscú (1980) y superando el récord mundial en seis ocasiones. El récord mundial logró elevarlo hasta 22.45 metros, marca sólo superada en la historia por la soviética **Natalia Lisovskaya** (22.63 metros). No olvidemos que únicamente dos lan-

zadoras **Nadzeya Ostapeso** y **Larisa Peleshenko** han superado los 21.00 metros hasta esta fecha. El positivo de **Slupainek** fue determinante para que todas las atletas de la RDA pasaron un control de orina días antes de partir hacia alguna competición oficial en la que hubiera control antidopaje. Este filtro interno se denominaba *Aus-reisekontrolle* y permitía evitar positivos que pudieran dañar la imagen del país. La realidad es que prácticamente no existen atletas de la RDA que dieran positivo en algún control durante esta época. No obstante, en los archivos de la *STASI* se encontró, años después, que existieron deportistas alemanas que habían dado positivo en los controles realizados en laboratorios propios situados en Sajonia (*Zentrale Dopingkontroll Trabajo des-Sportmedizinischen Dienstes*). Este laboratorio fue reconocido por el C.O.I. y ahora se llama *Instituto de Análisis del Dopaje y Bioquímica Deportiva (IDAS)*.

Una de las estrategias que seguían las deportistas de la R.D.A. para eludir los resultados positivos, era la conocida como *bridging therapy*, que básicamente suponía una reducción de dosis en las semanas anteriores a la gran competición. Esta maniobra iba acompañada de un tratamiento en el que se utilizaban ésteres de testosterona inyectables. Debemos tener en cuenta que hasta 1984 no se introdujo el ratio testosterona/epitestosterona (T:E <6:1) como elemento de control de doping por testosterona. Lo normal sería que un sujeto presentara un T:E de $\approx 1:1$ y, salvo en caso de dopaje, nunca debería superar el valor de 6 excepto en casos muy excepcionales (1/5000). Debemos recordar también que los efectos de un esteroide se mantiene durante todo el tiempo que está activo y circulando por el organismo. El tiempo que un esteroide permanece activo en el organismo de una persona depende del grupo a que pertenezca, de la forma en que fue suministrado y de las características individuales del deportista. Los esteroides administrados oralmente (grupo 17- α -alquilados), como es el caso del danazol, estanozolol, etc, permanecen menos tiempo en el organismo que aquellos que son suministrados por vía intramuscular. Conocer este dato, así como el comportamiento que el esteroide tendrá dentro del organismo, fue uno de los objetivos buscados por deportistas y entrenadores que los utilizaban, para de esta manera poder despistar a los controles a que podían ser sometidos.

Tiempo de detección	Esteroides
18 meses	Decanoato de nandralona
12 meses	Fenilpropionato de nandralona
5 meses	Undecilato de boldenona, Enantato Metenolona, Trembolona, Acetato de trembolona, Metandienona inyectable.
3 meses	Mezcla de Sustanon y Omnadren, Enantato detestosterona, Cipionato de testosterona.
2 meses	Oximetolona, Fluoximesterona, Estanozolol inyectable, Formebolona, Propionato de drostanolona.
5 semanas	Metandienona, Mesterolona, Etilestrenole, Noretadrolona
3 semanas	Oxandrolona, Estanozolol oral.
2 semanas	Propionato de testosterona.
1 semana	Undecanoato de testosterona.

Fuente: *The Anabolic World* (www.steroidworld.com/detect.htm).

Los efectos de estas maniobras farmacológicas con esteroides, especialmente entre la población femenina, tuvo como consecuencia altos niveles de virilización en muchas de las atletas tratadas. **Strauss** y col. (1985) encontraron, en diez casos estudiados, que se habían observado los siguientes efectos secundarios: cambios en la voz (10 casos); vello facial (9 casos); aumento del clítoris (8 casos); agresividad (8 casos); alteraciones del ciclo menstrual (7 casos); aumento de la libido (6 casos); acné (6 casos); disminución del tamaño del pecho (5 casos); aumento de peso corporal (5 casos) y caída del pelo (2 casos). Debemos tener en cuenta que algunos de estos indeseados efectos pueden ser irreversibles (cambios de voz, aumento del clítoris o aumento de bello facial).

Quizás el caso más dramático que ha sido documentado fue el que afecta a la lanzadora de peso **Heidi Krieger**, campeona europea en 1986. Esta atleta se retiró en 1990 denunciando años más tarde, durante el juicio contra **Manfred Ewal** y **Manfred Höepfner**, que los esteroides le había dejado con todos los rasgos de un hombre. Señalaba que sentía la necesidad de someterse a cirugía de cambio de sexo y de nombre. También sufrió graves trastornos psicológicos que le llevaron al borde del suicidio. Actualmente se le ha practicado una operación de cambio de sexo y vive en Alemania con el nombre de **Andreas**. Su actitud y voluntad de denuncia fue premiada por las actuales autoridades alemanas al poner su nombre en un premio (*Heidi Krieger Medaille*) que se ha establecido para reconocer los esfuerzos de los alemanes que luchan contra el dopaje.

Los efectos perversos de estas prácticas no eran un secreto para los responsables del sistema. En documentos descubiertos mas tar-

ANDREAS (HEIDI) KRIEGER

Mejor Marca: 21.86 (1986)
 Campeona de Europa de 1986
 Campeona del Mundo Indoor 1987



Actualmente casado con la antigua nadadora de Alemania Oriental Ute Krause, víctima del Programa de dopaje de la RDA

Heidi-Krieger-Medaille



de, se encuentran registros sistemáticos de las informaciones aportadas por colaboradores del proceso. Por lo tanto, actuaron de forma consciente y premeditada. **Franke & Berendonk** (1997) describieron (ver tabla) algunos de los efectos nocivos más frecuentemente observados entre deportistas (194 hombres y 174 mujeres) especializados en modalidades atléticas de salto y pruebas combinadas.

Efecto Observado	Porcentaje
Rigidez muscular	65%
Incremento de Peso	23%
Calambres Musculares	15%
Menstruación irregular	15%
Acné e Hirsutismo	10%
Alteración de la libido	8%
Edemas	2%
Diarreas o Resfriados	2%
Daños hepáticos	0-1%

Otra víctima de los excesos del dopaje en la RDA fue **Catherine Menschner**. Esta nadadora recibió esteroides desde de la edad de 10 años que la llevaron a sufrir daños irreversibles en su columna ver-

tebral y los órganos reproductivos. Similares secuelas en los órganos reproductivos las sufrieron las lanzadoras **Brigitte Michel** y **Birgit Boese**. Pero la lista es demasiado larga como para referenciar todos y cada uno de los casos documentados existentes. Otras de las consecuencias documentadas (nos referimos a documentos que pudieron ser salvados de la desaparición realizada por los agentes de la STASI tras la caída del *Muro de Berlín*) han sido las siguientes: fallecimientos (20 culturistas y 1 lanzador de martillo), ginecomastia (12 operaciones documentadas), daños hepáticos severos con necesidades hospitalarias, hirsutismo severo, amenorrea, quistes en los ovarios, cambios de voz, alteraciones graves de la libido o alteración del crecimiento y suicidios (7).

Uno de los problemas que tuvieron que afrontar los responsables políticos y científicos del proyecto, fue ver como se podía burlar los métodos de control que se iban desarrollando. En una reunión celebrada en Leipzig, plantearon desarrollar estrategias específicas que permitieran:

- Buscar una alternativa al uso de testosterona exógena.
- Reemplazarla por un precursor.
 - Androstenediona.
 - Dihidroandrostenediona.
 - Diferentes formas de dihidrotestosterona o dihidroepiandrosterona.
- Usar testosterona o dihidrotestosterona.

Uno de los aspectos negativos que conlleva el uso de esteroides, y que afecta con frecuencia a los usuarios de esteroides, es el problema de la ginecomastia o desarrollo patológico de una o ambas glándulas mamarias en los varones. Tal situación provoca en ellos un aspecto feminoide y es especialmente común entre aquellos que usan con frecuencia esteroides con un elevado poder androgénico (también de estrógenos utilizados para incrementar el número de receptores). En el interior de la célula la testosterona, por efecto de la enzima aromatasa, en vez de producirse la 1dihidrotestosterona, lo que se obtendrá es *estradiol*. La acción de la aromatasa sólo ocurre en aquellos esteroides que tienen un doble enlace en la posición cinco de la estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno (ver estructura química de estos esteroides).

Para amortiguar este fenómeno, los deportistas incluyen en su arsenal farmacológico los antiestrógenos (por ejemplo Novaldex, Cyta-

dren o Teslac). Su función es ocupar los receptores de los estrógenos y evitar su acción. Sin embargo, esta estrategia no siempre es eficaz, ya que puede inhibir enzimas necesarias para la producción de testosterona, boquear el aumento de GH y, ocasionalmente, actuar como un estrógeno (**Embleton & Thorne**, 2004). En 1983 los laboratorios *Jenapharm* iniciaron la producción de *propionato de epitestosterona*, sustancia sin uso comercial, pero que era utilizada por los deportistas para mantener el ratio T:E en los valores permitidos (**Riedel**, 1983). Posiblemente lo utilizaron por primera vez en los JJ.OO. de Invierno en Sarajevo (1984). Antes de disponer de la epitestosterona, los deportistas utilizaban inyecciones de ésteres de ácidos grasos de cadena corta que les eran suministradas tres días después de ingerir los esteroides. **Clausnitzer** (1982) estudió, en 241 deportistas, el efecto de esta práctica, así como el de la utilización de la hormona gonadotropina coriónica humana (HGC) y, de esta forma, asegurar el éxito de sus intervenciones. En la actualidad la HGC (Chorogonin; Coriantin; Endocorion; Riogon; Antophyn; Ambinon; Antuitrin-S; Apoidina; Choragon; Ferti-Cept; Follutein; Gestasol-Dry; Glukor; Gravimun; Libigen; Phyxex; Predalon; Pregnesin; Pregnyl; Profasi; Porfasi; Prolan) es utilizada frecuentemente por algunos culturistas para recuperar el eje hipotálamo-hipofisario-testicular después de cada ciclo de esteroides. Es una hormona folículo estimulante sintetizada por el tejido coriónico de la placenta y es extraída de la orina de las mujeres gestantes. Funciona como agonista, casi inmediato, de la hormona luteinizante (LH) y por lo tanto actúa incrementando indirectamente la producción endógena de testosterona al estimular las células de Leydig. Su uso determina un rápido aumento de la testosterona plasmática (2 horas después de ser utilizada), la cuál suele venir acompañada de una segunda subida de la testosterona en los 2 ó 5 días posteriores. Una dosis de 5000 UI aumenta significativamente la testosterona plasmática en sujetos normales. Las dosis habituales utilizadas por algunos deportistas suele ser de 1000-3000 UI cada cinco días en ciclos de 3 semanas con un mes de descanso. Si se prolonga el tratamiento puede conducir a una atrofia testicular. Algunos datos indican que cuando se usa HGC el organismo puede producir *nandrolona* de forma natural y superar los valores permitidos en un control antidopaje (**Reznik et al.**, 2000).

Otra hormona de similares características a la HGC es la *Gonadotropina Menopáusica Humana* (HMG). Se trata de una hormona foliculoestimulante y luteinizante de origen hipofisario obtenida de

Tipo de Esteroide	Ganancias de Fuerza	Ganancias de Masa	Efectos Secundarios
Anadrol	10	10	8
Anavar	7	4	1
Decadurabolin	6	6	4
Dianabol	9	9	6
Durabolon	6	6	4
Dynabolon	6,5	6,5	3
Equipoise	5,5	5,5	4
Finaplix	10	10	9
Halotestin	4,5	3	9
Laurabolin	5	6	4
Masteron	6	6	2
Metiltesterona	7	7	10
Norandren	6	6	4
Omnadren	8	8	5
Parabolan	9	9	8
Primobolan Dep.	5,5	5,5	4
Primobolan Tab.	3,5	3,5	4
Primoteston	8	8	4
Sustanon	8	8	5
Sten	6	6	6
Synovex	6	6	6
Cipionato Testosterona	8	8	6
Enantato Testosterona	7	7	6
Propionato Testosterona	8	6	4
Suspensión Testosterona	10	10	6
Theramex Testosterona	9	9	5
Winstrol Depot.	4	3	2

la orina de mujeres posmenopáusicas. En el deporte ocasionalmente se utiliza para incrementar la producción de testosterona endógena en los hombres (Biogonadyl, Choragon, Chorex, Gestyl, Gonic, Phyxex, Pregnyl, Profasi, Ovogest, etc.). Una sola inyección de HGC de 6000 UI conduce a una elevación importante de los niveles de testosterona durante al menos 6-7 días, incluso dosis menores (1500 UI permiten elevaciones de 2.57 veces el valor inicial. Lo normal es utilizarla a razón de una inyección cada cinco días. Otra de las aportaciones de la RDA en este campo fue determinar la dosis de máxi-

ma eficacia que es necesaria en cada tipo de esteroide conocido, así como cual sería la forma más adecuada de suministrarse. Sin embargo, aún hoy resulta difícil, sino imposible, poder valorar con certeza los efectos que un esteroide tiene sobre el organismo de un deportista. Cada persona responde de forma diferente al uso de un mismo medicamento, por lo que simplemente se pueden hacer aproximaciones sobre aspectos generales que se buscan en cada uno de ellos (<http://www.steroidworld.com>).

Tan compleja estructura no podía ser realizada por un simple grupo de entrenadores y médicos del deporte. Era necesaria una estructura más compleja que contara con amplios recursos humanos y materiales. **Höeppner**, junto a **Manfred Ewald**, **Alfons Lehnert**, **Rolf Donath** y **Edelfrid Buggel**, eran considerados los arquitectos y principales responsables de este gigantesco engaño en el que se permitía y promovía el uso ilícito de sustancias dopantes para mejorar el rendimiento deportivo (**Ungerleider**, 2001). **Höeppner** fue Jefe Médico del deporte en la RDA y miembro del *Grupo de Trabajo Sobre Medios de Apoyo* creado en la RDA para ayudar a los deportistas de alto rendimiento. Su biografía personal resulta realmente sorprendente. De joven fue miembro de las *Juventudes Hitlerianas* y miembro del *Partido Nazi* y tras la guerra mundial se incorporó al *Partido Comunista* para luego ser *Miembro del Comité Central del Estado* (1963), *Ministro del Deporte* de la RDA entre 1961 y 1988, y *Presidente del Comité Olímpico* de la RDA (1973-1990).

Ewald y **Höeppner** fueron declarados culpables, en el juicio celebrado el año 2000, por infringir daño intencional a más de 10.000 atletas alemanes, incluidos algunos deportistas que eran menores de edad. No obstante la pena impuesta fue de sólo 22 meses de cárcel además de una pequeña multa, aunque luego ambos gozaron de libertad condicional. Mientras **Höeppner** mostró arrepentimiento y declaró que pedía disculpas a los atletas que pudieran haber sufrido problemas de salud, **Ewald** nunca lo hizo y, para vergüenza de toda familia del deporte, debemos recordar que este dirigente alemán, amigo personal de **Samaranch** había sido premiado por el C.O.I. en 1985 con la *Orden Olímpica*, máximo galardón que otorga este organismo. De cualquier forma **Ewald**, junto **Hönecker** y **Ceausescu** (Presidente de la Rumanía comunista) fueron algunos de los galardonados por el mandatario español posiblemente en agradecimiento por su apoyo en la carrera hacia la presidencia del COI. Así se escribe la historia.

Los médicos del antiguo club deportivo *Dinamo de Berlín* (adscrito a la policía), **Dieter Binus** (jefe del equipo nacional femenino entre 1976 y 1980) y **Bernd Pansold** (responsable médico del club), también fueron algunos de los enjuiciados por emplear sustancias prohibidas desde 1968, incluyendo a diecinueve adolescentes. **Binus y Pansold** fueron condenados en 1998, al ser encontrados culpables de administrar hormonas a mujeres menores de edad entre 1975 y 1984. Aún hoy los laboratorios *Jenapharm* se encuentran involucrados en más de 200 demandas judiciales interpuestas por ex-deportistas de la antigua RDA. Pero estos no fueron los únicos científicos destacados en esta trama de dopaje de estado. Otro de los investigadores más destacados pertenecía a la Universidad de Dresde y fue el descubridor del *Piracetam*, producto que incrementaba la agresividad del deportista, estrategia muy útil en el deporte de competición y en los deportes de combate. **Winfred Schaecker, Klumper o Riedel**, todos de la Universidad de Leipzig, también parece que estuvieron implicados en esta patética trama.

Otros deportistas de gran prestigio deportivo también estuvieron involucrados en el problema del doping organizado por la RDA. La reina de la natación **Kristin Otto** (200 libras: 1'55"75_{/100}), que ganó seis oros en los JJOO de Seúl 88, negó repetidas veces su participación en el proyecto, llegando a contestar con indignación las acusaciones de dopaje que habitualmente solían caer sobre ella. Años más tarde **Werner Franke** la dejó en evidencia en el diario *Berliner Zeitung* al demostrar que en un control antidopaje realizado en 1989, **Otto** y otras nadadoras como **Daniela Hunger, Dagmar Hase y Heike Friedrich**, superaron hasta seis veces los niveles permitidos de testosterona. Sin duda tras su retirada **Kristin Otto** empezó a estudiar Educación Física, y ejerció de comentarista deportiva en la televisión de su país.

RESIDUOS DE LA RED ORGANIZADA DE DOPAJE

Algunos de los entrenadores que estuvieron involucrados en el sistema supieron insertarse adecuadamente en el nuevo marco deportivo en el que tenían que desarrollar su trabajo tras la caída de la RDA. Su salida a otros países se vio frecuentemente salpicada con algunos problemas de dopaje. España no fue ajena a esta situación y basta recordar el caso de la saltadora de altura **Estefanía Godoy**.

Esta joven y prometedora deportista canaria dio positivo en un control por sorpresa (24.04.1996) por metandienona. Su entrenador era el alemán **Randolf Peuker** contratado por el *Consejero de Deportes del Cabildo de Gran Canaria* para entrenar a la vallista canaria **Cristina Pérez**, esposa del desgraciadamente conocido médico **Eufemiano Fuentes**, principal implicado en la *Operación Puerto* y en otros escándalos de dopaje de otros deportistas. Un caso parecido al de **Godoy** fue el de un atleta japonés que dio positivo cuando era entrenado por otro técnico procedente de la antigua RDA. También **Jochen Spilker**, técnico alemán especialista en pruebas de velocidad, que fue acusado de suministrar *anavar* a varias de sus atletas, aunque a pesar de ello continuó su labor como entrenador y llegó a ocupar cargos de responsabilidad en el deporte de la nueva Alemania Unificada. Así podríamos seguir relatando situaciones que tuvieron como protagonistas a los entrenadores de la desaparecida RDA. Otro caso famoso fue el del entrenador de atletismo **Dieter Kollark** a quien un reportaje televisivo de la *Radio Televisión del Norte de Alemania* (NRD) señaló como persona que estuvo involucrado en el dopaje sistemático de la RDA a partir de 1980. **Kollark**, interrogado por NRD, se negó a pronunciarse sobre el tema alegando que se trataba de una historia de hace 30 años con la que se intentaba desprestigiarle por ser el único entrenador del este que no estaba bajo sospecha. La acusación de estar involucrado en el sistema de dopaje de la RDA se agrega a algo que ya se conocía desde 1994 y es que **Kollark** había trabajado para los servicios secretos de la extinta RDA, la temida *STASI* bajo el pseudónimo de *Alexander*. **Kollark** proporcionó informes a la *STASI* sobre atletas como la velocista **Katrin Krabbe** o el lanzador de disco **Wolfgang Schmidt**, que estuvo en la cárcel del edificio central de la *STASI* (Berlín) por intentar huir a la Alemania libre.

Helga Pfeiffer, entrenadora jefe de la natación de la RDA, que también estuvo implicado en la distribución y aplicación de esteroides anabólicos para jóvenes nadadores y señalada por los archivos de la *Stasi* como uno de los responsables del «*proyecto central de dopaje organizado del gobierno*», reapareció 13 años después en Shanghai como asesora científica de la Federación China de Natación, haciendo temer sobre el compromiso de China con la causa contra el dopaje de cara a los Juegos Olímpicos de Pekín'08. En 2005 algunas fuentes vinculaban a **Pfeiffer** con proyectos de manipulación genética (mitocondrias) de jóvenes nadadores chinos que terminó con

series problemas de salud de algunos de los participantes, incluido fallecimientos que fueron ocultados.

CLUB DYNAMO SPORTVEREINIGUNG

Era el club deportivo perteneciente a los organismos de seguridad de la RDA creado bajo el modelo soviético contando con la presidencia del *Ministro de Seguridad del Estado*. Disponía de quince unidades regionales, correspondientes a los quince distritos de la RDA. Dentro de cada unidad regional se constituían clubes entre los que destacaban el *SG Dynamo Dresden* (fútbol), el *SC Dynamo Hoppegarten* (judo, tiro deportivo, paracaidismo), el *SC Dynamo Klingenthal* (esquí nórdico), *SG Dynamo Luckenwalde* (lucha libre), *SG Dynamo Potsdam* (remo y canoa sprint), el *SG Dynamo Weisswasser* (hockey hielo) y el *SG Dynamo Zinnwald* en Altenberg (biatlón, bobsleigh, luge, eskeleton). El club deportivo más famoso de los *SV Dynamo* fue el *SC Dynamo Berlin* que competía en la mayoría de las disciplinas olímpicas.

La parte negra de este club es su vinculación al sistema de dopaje organizado desde las máximas estancias del estado alemán. A menudo, el dopaje fue realizado sin el conocimiento de los atletas, algunos de ellos de sólo diez años de edad. Se estima que alrededor de 10.000 ex atletas mostraban cicatrices físicas de años de uso indebido de drogas. Varios ex atletas del Sport Club Dinamo admitieron públicamente el dopaje, acusando a sus entrenadores: **Daniela Hunger, Daniela Hambre, Andrea Pollack, Katharina Bullin y Andreas Krieger.**

BIBLIOGRAFÍA

- BECKETT, A.H.; COWAN, D.A. 1979. *Misuse of drugs in sports*. Br J Sports Medicine. 12: 185-194.
- BJOE, O. 1939. *Doping*. Bulletin of Health Organization of the League of Nations. 8: 439-69.
- CHAILLEY-BERT, P. 1949. *Le Doping*. Ed. Physiol. Paris.
- DIRIX, A. 1983. *Le problème du dopage*. Olympic Review. 187, mayo: 288.
- HOBERMAN, J. 1992. *Mortal Engines*. (New York).
- LEE, H. 2004. *Dopaje génico*. Investigación y Ciencia. 19-25.
- SILBER, M. 1991. *Anabolic Androgenic Steroids in Soviet Sport*. San Francisco: SRI Publications, pag. 140.

VITORIA, M. y GARCÍA MANSO, J.M. 2009. *El doping en los deportes de fuerza y resistencia*. Centro de Estudios Olímpicos de la UPV/EHU.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Muchas gracias a los dos Académicos que han intervenido hoy, el Prof. Serrano Ríos y el Prof. Vitoria.

Prof. Vitoria, usted siempre que viene aquí —como ha dicho el Prof. Sánchez—, lo hace con retos valientes. Siempre se ha distinguido en su vida por decir la verdad y esta verdad a veces llama mucho la atención sobre todo a aquellos que no estamos metidos en el día a día el deporte y que desconocemos aquellas determinadas prácticas como la que ha contado que ocurrían en la República Democrática Alemana. Desde luego es tremendamente doloroso para los seres humanos escuchar lo que usted ha contado, pero todavía es más doloroso que lo que pasó, es pensar que toda la comunidad internacional estaba mirando para otro lado. Eso es terrible porque nadie puede decir que nadie sabía lo que ocurría allí. Creo que había más que argumentos y más que seguramente, documentos, investigaciones, palabras, para saber lo que estaba pasando y sin embargo todo el mundo miraba para otro lado. Es verdad, como usted decía, que lo que vio en Barcelona, como la gente estalla en aplausos cuando ve el éxito de alguien. Esto es un mal que tiene la sociedad porque nunca se sabe cómo se ha conseguido ese éxito, y en este caso se estaba sabiendo que no era un éxito lícito y seguramente también como decía el Prof. Luis Pablo Rodríguez, con una ética muy dudosa también por parte de los propios deportistas, deportistas que según nos cuenta estaban en manos de los políticos y que no podían realmente hacer absolutamente nada. En lamentable, es penoso, y sobre todo lo que es más penoso es lo que de alguna forma luego en la discusión ha dejado entrever, es decir que es algo que no es ajeno a la sociedad actual, aunque de forma individual no de forma colectiva, salvo algún país que ha puesto, pero que en la sociedad, incluso la sociedad española ha venido a decir que hay individuos que cometen torpezas contra su propia salud, contra su propio organismo, simplemente por determinada satisfacción. Es terrible y yo le animo en cualquier caso a que siga con esta política, no de denuncia sino de contar en foros científicos aquello que desde el punto de vista científico nos interesa como tales y que de alguna forma

nos enriquecen, para evitar que estas cosas vuelvan a pasar en el mundo.

Al Prof. Serrano Ríos felicitarle por la magnífica conferencia que ha dado, sobre un problema muy importante en el cual lleva trabajando muchísimos años, como es el tema de la obesidad y el de la diabetes, y como de alguna forma él ha unido con el nuevo concepto diabetesidad, que ha hecho referencia. Flota en el aire, sobre todo además también por algunas de las preguntas que ha habido por parte del auditorio, la importancia de la la intolerancia a la glucosa como un elemento seguramente fundamental, que eso se fragüe como ha dicho con la teoría Beiquer al final, que se pueda fraguar incluso en el útero o que pueda tener una base genética, pues seguramente hay mucho todavía por estudiar. Ha hablado de los genes, el FTO, también de gen TCF7L2, que son genes que tienen una gran importancia tanto el primero en la diabetes y el segundo en la obesidad, y que además también parece que puede haber alguna interacción entre ellos en algunas enfermedades. Yo creo que ha puesto algún ejemplo tremendamente llamativo e ilustrador ,y además ha hecho luego en el coloquio una defensa que ese grupo étnico que son los indios Pima, como un auténtico laboratorio humano que lo tenemos ahí para investigar. Y lo es, evidentemente los indios Pima entre otros defectos genéticos tienen algunos que están muy vinculados a la diabetes y a la obesidad y es que estos indios, prácticamente el cien por cien tienen también litiasis biliar, a diferencia de la tribu de los Massai, que también es otro grupo étnico muy importante en África, fundamentalmente en la zona de Kenia donde la incidencia de litiasis biliar es prácticamente nula, es decir son grupos étnicos interesantes desde el punto de vista genético. Como él ha dicho muy bien son grupos de laboratorio que debería ser mejor estudiado y además mejor utilizado y aprovechado esas poblaciones. Llama la atención también que frente a esa asociación de enfermedades que hay en la obesidad y en la diabetes hay también lo contrario. No hay asociaciones, porque por ejemplo tenemos el caso del asma, el asma bronquial, que existe una rara asociación del asma bronquial con la diabetes, incluso se habló en un teoría de hace aproximadamente veinte años, que había una especie de factor de ahorro económico de insulina en el caso de los asmáticos. Por lo tanto creo que ahí hay una serie de factores genéticos y factores fenotípicos como él ha dicho muy bien, que tienen una gran importancia, y me remito a una de las diapositivas donde lo ponía al final ¿qué ha significado en la

historia de la humanidad la revolución industrial? Pienso que esa es una pregunta que de alguna forma está dejando continuamente en su exposición, por lo menos en lo que se refiere a los factores ambientales, factores genéticos. Desgraciadamente como él ha dicho, todavía no han pasado los cientos o miles de años que tienen que pasar para que tengan una incidencia, pero la revolución industrial seguramente ha sido tremendamente beneficiosa para el desarrollo del ser humano en muchos aspectos pero muy perjudicial para el desarrollo de muchas enfermedades. A mí no me queda más que en nombre de la Real Academia felicitarle, Prof. Serrano Ríos, felicitarle Prof. Vitoria, por estas dos magníficas aportaciones, así como a todos los Académicos que han intervenido, muchísimas gracias.

Se levanta la Sesión.

XX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE NOVIEMBRE DE 2011

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

**CIRUGÍA ROBÓTICA EN GINECOLOGÍA:
¿ES EL FUTURO?**

***ROBOTIC SURGERY IN GYNECOLOGY:
IS IT THE FUTURE?***

Por el Ilmo. Sr. D. PLUVIO JESÚS CORONADO MARTÍN

Académico Correspondiente

Resumen

La cirugía ginecológica ha experimentado un cambio significativo en la última década gracias a la innovación de la tecnología sanitaria. La aparición del sistema quirúrgico Da Vinci ha revolucionado el concepto de cirugía mínimamente invasiva, porque a las ventajas de la cirugía laparoscópica, añade la visión tridimensional, las pinzas articuladas y el control casi completo del cirujano de todos los instrumentos del campo quirúrgico. La evidencia publicada refleja que la cirugía robótica es preferible a la laparotómica y la laparoscópica, ya que es más precisa, versátil, intuitiva y reduce morbilidad perioperatoria. El futuro de la cirugía ginecológica se encuentra ligado a la robotización.

Abstract

Gynecologic surgery has been undergone a significant change in the last decade thanks to innovation in health technology. The appearance of the Da Vinci Surgical System has revolutionized the concept of minimally invasive surgery, due to add advantages over conventional laparoscopic surgery, such as three-dimensional vision, wristed forceps and a complete control of the

instruments by the surgeon. The evidence published reflects that robotic surgery is preferable to laparotomy and laparoscopic approach, because it is more accurate, versatile, intuitive, and reduces perioperative morbidity. The future of Gynecologic Surgery is linked to the robotic approach.

La cirugía mínimamente invasiva laparoscópica ha sido desde la década de los 80 la técnica estandarte del desarrollo tecnológico en la cirugía ginecológica. Gracias a ella se ha conseguido un menor dolor post-operatorio, un menor riesgo de infección, menos complicaciones, una recuperación más rápida, menor estancia hospitalaria, menor pérdida de sangre durante el acto quirúrgico y la posibilidad de realizar cirugías agresivas y extensas con menores cicatrices y adherencias postoperatorias (1, 2). La vía laparoscópica elimina las incisiones abdominales y las deficiencias del abordaje vaginal único, permitiendo realizar una correcta cirugía tanto en procesos ginecológicos benignos como en malignos.

La evolución de la cirugía mínimamente invasiva está totalmente ligada al desarrollo tecnológico y a la aparición de nuevos instrumentos. Esto ha permitido importantes mejoras en el manejo quirúrgico de la patología ginecológica, siendo el último peldaño de este desarrollo la cirugía robótica.

LA CIRUGÍA ROBÓTICA

La cirugía robótica no es más que la evolución tecnológica de la cirugía mínimamente invasiva y consiste en la asistencia quirúrgica de un sistema robotizado. No es acertado llamar a este tipo de abordaje con el término de «robótico», puesto que el sistema quirúrgico no opera solo y necesita siempre de la intervención del cirujano. En este sentido sólo es un instrumento que mejora su capacidad, pero que no lo sustituye. El único sistema robotizado disponible en estos momentos es el sistema quirúrgico da Vinci, creado por la empresa norteamericana Intuitive®.

La introducción de la cirugía robótica o asistida de sistema robotizado ha revolucionado el concepto de cirugía laparoscópica, ya que ha permitido una intervención del cirujano de forma más intuitiva. El primer robot aplicado a la ginecología fue simplemente la instalación de un brazo robótico único que manejaba la cámara laparoscópica, el AESOP que consiste en un brazo robotizado guiado por voz. Esta fue

la primera aproximación de la cirugía robótica en la laparoscopia y logró prescindir del asistente de cámara, permitiendo al cirujano dirigir la óptica según sus órdenes. Con el fin de ampliar las aplicaciones surgió el Sistema Quirúrgico da Vinci (figura 1) que supera las limitaciones de la cirugía laparoscópica y de la cirugía convencional, aumentando las habilidades del cirujano y, por primera vez, ofreciendo una opción mínimamente invasiva para la cirugía compleja en ginecología y para otras especialidades quirúrgicas como cirugía digestiva, urología, cardiología y máximo facial.



FIGURA 1: Imagen de un Sistema quirúrgico Da Vinci. Cortesía de Intuitive Surgical.

El nombre de «da Vinci» proviene del funcionamiento de su mecánica interior, que está basada en los dibujos originales de Leonardo da Vinci, incluidos en su Libro de Mecánica que escribió cuando vivía en Milán en 1495. Leonardo describió la construcción de un robot, con forma de armadura, que andaba y movía los brazos a través de poleas y cables, al igual que se articulan los brazos e instrumentos del presente robot quirúrgico da Vinci. Durante los años 1500 y hasta el principio del 1600 aparecieron numerosos robots en Europa, principalmente en Italia y Alemania, basados en el diseño de Leonardo. Después desaparecieron por completo. Existe todavía uno que puede verse en el Museo Nacional de Bavaria en Munich. El motivo de la desaparición no se descubrió hasta 1965.

El italiano Pompeo Leoni (discípulo de Michelangelo) había trasladado el Libro de Mecánica de da Vinci de Milán a Madrid a principios del siglo XVII, donde quedó enterrado entre otros muchos en el sótano de la Biblioteca Nacional de Madrid. En diciembre de 1965, el francés Anfre Corbeau descubrió en tal sitio los dos volúmenes (conocidos actualmente como Madrid MS I y Madrid MS II). Tal noticia circuló rápidamente entre los historiadores de todo el mundo. El italiano Carlo Pedretti, profesor emérito del Departamento de Historia de la Universidad de California en Los Angeles y especializado en Leonardo, estudió el Libro de Mecánica y lo expuso en EEUU. El norteamericano Mark Rosheim interesado en construir un robot se puso en contacto con Carlo Pedretti y basándose en el diseño de Leonardo, y con un programa de investigación financiado por la NASA, construyó el primer Robot Surrogate en 1992. Un grupo de inversores fundaron Intuitive Inc. y en 1995 compraron los derechos de las patentes y el diseño. A través de varias modificaciones, crearon un robot quirúrgico. El primer robot quirúrgico se denominó Mona, y la primera intervención practicada en un ser humano vivo fue en 1997. El actual sistema robótico da Vinci salió al mercado en 1998 para cirugía cardíaca, inicialmente con tres brazos robóticos, y cinco años más tarde, en 2003, salió la versión con cuatro brazos. En 2006 apareció la segunda generación del sistema da Vinci, denominado da Vinci S y en 2008 la tercera generación, el da Vinci Si, con consola y brazos más pequeños y versátiles y con capacidad de tener una consola accesoria para entrenamiento. Hoy en día, este es el único sistema robótico para cirugía humana en el mundo.

VENTAJAS DE LA CIRUGÍA ROBÓTICA

Las ventajas de la cirugía robótica residen en que permite una visión tridimensional «real», ya que el endoscopio está dotado de una con doble óptica con doble procesamiento de imagen y doble monitor en la consola. Esto permite una simulación casi perfecta de la visión que tienen los dos ojos humanos (figura 2). Además ofrece un aumento 10X, lo que produce la sensación de inmersión en el campo quirúrgico, pudiendo obtener una visión de estructuras poco accesibles mejor que la que se tendría con cirugía abierta. De esta manera la intervención sobre estructuras muy delicadas es más pre-

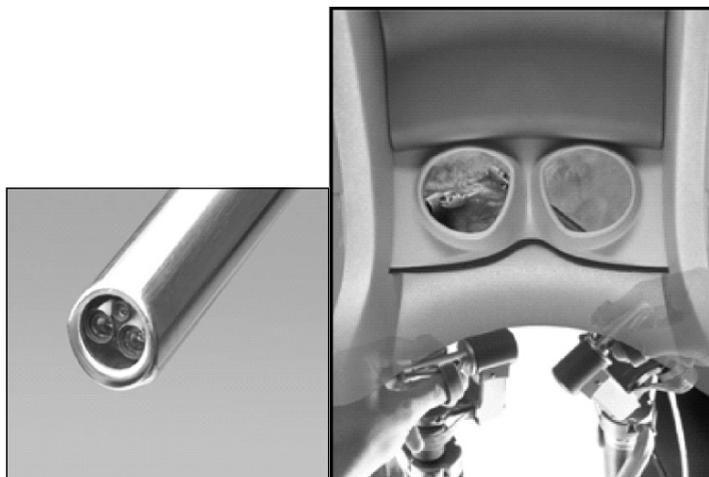


FIGURA 2: Doble cámara para lograr una visión tridimensional. Cortesía de Intuitive Surgical.



FIGURA 3: Posición cómoda y ergonómica del cirujano en la consola del sistema quirúrgico DaVinci. Alineamiento entre el eje visual y las manos, a diferencia de la cirugía laparoscópica (foto de la derecha).

cisa que a «ojo desnudo». La cirugía robótica permite realizar movimientos intuitivos, ya que existe un alineamiento entre el eje visual y las manos, así como una correspondencia de movimientos entre los controles y los instrumentos, a diferencia de lo que ocurre con la laparoscopia (figura 3).

Otra ventaja más de este sistema robótico es que los instrumentos que posee están articulados como la muñeca humana y con los mismos grados de movimientos. Además realiza es capaz de reducir la escala del desplazamiento de la pinza hasta 5 veces. Esto se traduce en la posibilidad de realizar intervenciones en lugares muy delicados y poco accesibles.

El sistema robótico posee 4 brazos, todos ellos controlados por el cirujano (figura 4). La ventaja de intervenir con estos brazos es evidente ya que elimina el temblor, sobre todo en situaciones forzadas, y la posición sentada del cirujano reduce el cansancio.



FIGURA 4: Sistema Quirúrgico DaVinci. Robot esclavo con 4 brazos robóticos (izquierda). A la derecha se presenta la disposición del ayudante durante una intervención.

Todas estas cualidades han hecho que en el año 2000 la «Food and Drug Administration» americana aprobara el sistema quirúrgico Da Vinci para su uso en quirófanos; lo que lo hace el primer sistema robotizado para cirugía en humanos.

INDICACIONES GINECOLÓGICAS PARA EL USO DEL SISTEMA QUIRÚRGICO DA VINCI

Aunque cualquier intervención ginecológica laparoscópica puede ser realizada por robótica, las indicaciones actuales recomendadas por su relación de eficiencia son:

1. **Cáncer ginecológico** (para su tratamiento y estadificación):
 - a. *Cáncer de endometrio*: Histerectomía + doble anexectomía con linfadenectomía pélvica y paraaórtica
 - b. *Cáncer de cérvix*: Histerectomía radical con linfadenectomía pélvica tipo Piver II ó III o traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica
 - c. *Cáncer de ovario*: aunque aún está en discusión este aspecto, es posible realizar en etapas iniciales una histerectomía + doble anexectomía con linfadenectomía pélvica y paraaórtica, omentectomía inframesocólica y toma de biopsias peritoneales.
2. **Miomectomías**: con mejora de la precisión de la resección de los miomas y suturas miometriales.
3. **Histerectomía por causa benigna**: sobre todo en úteros complejos por adherencias y miomas
4. **Reanastomosis tubáricas**: permite una sutura de alta precisión.
5. **Endometriosis**: sobre todo en casos severos y del tabique recto-vaginal
6. **Colposuspensión**: permite realizar de manera más segura y rápida las suturas que este tipo de intervenciones precisa

TÉCNICA DE LA CIRUGÍA ROBÓTICA EN UN CASO DE CIRUGÍA PÉLVICA GINECOLÓGICA

Posición de la paciente en posición de litotomía y en trendelenburg. Se introducen los trócares para acoplar los 4 brazos robóticos, siendo el trocar periumbilical para la cámara, y uno o dos trocares más accesorios para el cirujano ayudante. En el procedimiento robótico se usan 3 trócares de 8 mm formando una arco que va desde el ombligo hasta ambas espinas iliacas anterosuperiores (figura 5). El trocar auxiliar de 12 mm se coloca bien a la derecha o bien a la izquierda según preferencias de los cirujanos y colocación del cuarto brazo robótico. Para la cirugía robótica solo se precisan dos cirujanos, el cirujano de consola que maneja el robot y el asistente que está en el campo operatorio. Si se precisa realizar una linfadenectomía paraaórtica hasta la vena renal izquierda se coloca la óptica supraumbilical y se situaban dos trócares en un arco que va de una a otra espina iliaca anterosuperior pasando por la sínfisis del pubis



FIGURA 5: Disposición de los trócares en cirugía pélvica robótica. Los trócares metálicos corresponden a los trócares robóticos.

(figura 5). En el caso de la cirugía robótica se gira 180° la mesa de operaciones y se colocaba el robot por la cabeza de la paciente.

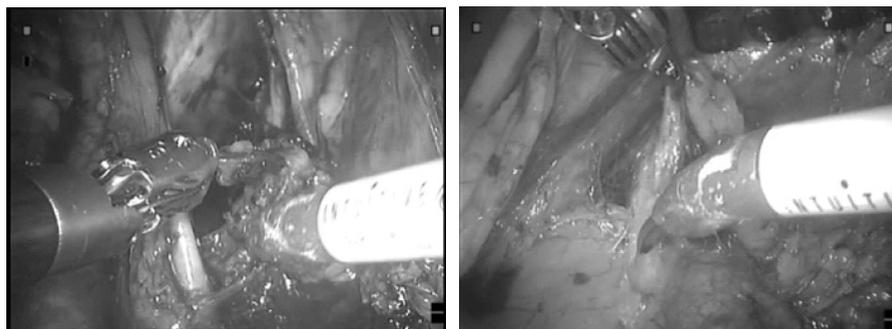


FIGURA 6: secuencia en una linfadenectomía pélvica (derecha) y paraortica (izquierda) donde se aprecian las micropoleas que permiten la movilidad de las pinzas robóticas.

EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA CIRUGÍA ROBÓTICA FRENTE OTROS ABORDAJES QUIRÚRGICOS EN GINECOLOGÍA

Existen pocas evidencias científicas aun debido a que la cirugía robótica en ginecología se ha iniciado hace relativamente poco tiempo. Existen publicaciones comparativas entre cirugías robóticas, laparoscópicas y laparotómicas tanto en procesos benignos como en tumores ginecológicos.

Cirugía en procesos benignos

Los procesos quirúrgicos en patologías ginecológicas benignas que se han realizado con cirugía robótica incluyen anexectomías, reanatomosis tubáricas, histerectomías, colposacropexias y resecciones de endometriosis profundas. De todas ellas, las que se han demostrado que se benefician de la precisión y versatilidad del sistema quirúrgico da Vinci son las histerectomías complicadas con úteros miomatosos y grandes; las miomectomías, las colposacropexias y la cirugía de la endometriosis.

Un reciente metaanálisis ha recogido todos los estudios que comparan la cirugía robótica con la laparoscopia y la laparotomía en diferentes patologías ginecológicas (3). Respecto a la cirugía por procesos benignos, la cirugía robótica se ha revelado más corta en duración (13 minutos menos; $p=0.03$), con menor sangrado (52 ml menos; $p < 0.001$) y menor estancia hospitalaria (0.5 días menos; $p=0.007$) que la laparoscopia convencional. Con respecto a las miomectomías, los resultados reflejan que el procedimiento robótico tiene un menor sangrado (72.4 ml menor ($p < 0.05$)) que la laparoscopia convencional, siendo el resto de variables similares entre ambos grupos. En la endometriosis los estudios no reflejan ningún beneficio de la cirugía robótica frente a la laparoscópica (4); sin embargo, cuando se trata de intervenciones por endometriosis profunda con afectación del tabique recto-vaginal, los resultados están a favor de la robótica por su mayor precisión (5). No obstante, aun en este campo las evidencias son muy pobres. En úteros de gran tamaño por miomas, y en patologías complejas con adherencias, la cirugía robótica tiene una indicación relevante, ya que se ha demostrado como en estos casos la robótica permite una más cómoda y exitosa intervención con menor pérdida sanguínea y morbilidad (6, 7).

Cirugía en procesos malignos

Probablemente la cirugía robótica tiene en la patología maligna su indicación más acertada, debido a que estas patologías suelen precisar intervenciones de mayor precisión y complejidad. En este sentido, la cirugía robótica oferta al cirujano grandes ventajas gracias a la aportación de la visión tridimensional, la falta de temblor y la movilidad de su pincería.

• *Cirugía robótica en el Adenocarcinoma de endometrio*

El estudio más amplio comparativo realizado en el adenocarcinoma de endometrio (ADCE) se realizó en EEUU. Éste incluyó 103 pacientes intervenidas por robótica y se compararon con 2 cohortes retrospectivas, una de cirugía laparotómica y la otra de cirugía laparoscópica (8). En este estudio se encontró que la cirugía robótica para el ADCE emplea un tiempo similar a la laparotomía, pero menor que la laparoscopia, tiene menor pérdida sanguínea que las otras vías, la estancia hospitalaria es reducida como la laparoscopia, pero se extirpa un mayor número de ganglios tanto pélvicos como paraaórticos y las complicaciones intra y postoperatorias fueron menores en la cirugía robótica frente a las anteriores técnicas. Otros estudios posteriores han encontrados similares hallazgos (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). El resumen de los mismos está reflejado en la tabla 1. El único metaanálisis publicado sobre cirugía robótica ginecológica refleja claramente que la cirugía robótica reduce el sangrado unos 76 ml (-142,39 a -9,53 ml), reduce la tasa de transfusiones un 76% (OR: 0,24 IC95%: 0,09-0,64) y la tasa de conversiones a laparotomía un 57% (OR: 0,43; IC95%: 0,21-0,85). Estos hallazgos indican que la cirugía robótica para el tratamiento del cáncer endometrial es segura y tiene menor morbilidad e igual eficacia que el resto de abordajes.

Referencia. • Procedimiento	N	Sangrado (mL)	Transfusión (%)	Tiempo (min)	Ganglios Pélvicos	Estancia (días)	Conversión (%)	Complicaciones (%)
De Nardist et al (9)								
• Robótico	56	105*	0	177*	18.6	1.0*	5.3	3.6*
• Laparoscópico	-	-	-	-	-	-	-	-
• Abierto	106	241	8.5	79	18.0	3.2	NA	20.8
Gehrig et al (10)								
• Robótico	49	50*	-	189*	21.7*	1.02*	0	12.2
• Laparoscópico	32	150	-	215	18.4	1.3	2	12.5
• Abierto	-	-	-	-	-	-	NA	-
Bogges et al (8)								
• Robótico	103	75* 145	1	191	20.5*	1	2.9	5.8*
• Laparoscópico	81	266	2.5	213	17.4	1.2	4.9	13.6
• Abierto	138		1.5	147*	11.5	4.4*	-	29.7
Bell et al (11)								
• Robótico	40	166*	5	184	17.0	2.3	0	7.5*
• Laparoscópico	30	253	10	171	17.1	2	0	20
• Abierto	40	317	15	109*	14.9	4	NA	27.5
Veljovich et al. (12)								
• Robótico	25	67	-	283	17.5	1.7	-	8*
• Laparoscópico	4	75	-	255	20.3	1.2	-	-
• Abierto	131	198	-	139*	13.1*	5.3*	-	20.6

Referencia. • Procedimiento	N	Sangrado (mL)	Transfusión (%)	Tiempo (min)	Ganglios Pélvicos	Estancia (días)	Conversión (%)	Complicaciones (%)
Seamon et al. (13)								
• Robótico	105	100*	3*	242*	21	1	12*	13
• Laparoscópico	76	250	18	287	22	2	26	14
• Abierto	-	-	-	-	-	-	NA	-
Cardenas-Goicoechea et al. (14)								
• Robótico	102	109*	2.9	273	13	1.8	1.0	8
• Laparoscópico	173	187	1.7	178*	15*	2.3	5.2	13
• Abierto	-	-	-	-	-	-	NA	-
Coronado et al. (15)								
• Robótico	47	102*	4.3	213	16.6	3.7	4.2	25.5
• Laparoscópico	61	188	6.6	248*	17.5	4.3	7.0	24.5
• Abierto	77	217	9.7	195	17.2	7.3*	NA	23.4

*p<0.05.

TABLA 1. Datos publicados sobre las distintas vías de abordaje en el tratamiento del cáncer de endometrio.

• *Cirugía robótica en el carcinoma de cérvix*

El carcinoma de cérvix es tratado mediante cirugía en sus etapas más iniciales (estadios menores del Ib2) y la técnica de elección es la histerectomía radical tipo II ó III de Piver o Tipo B de la nueva clasificación vigente de Querleu/Morrow (16). La introducción de la cirugía robótica ha ofertado la posibilidad de optimizar muchos aspectos dificultosos en la técnica de la histerectomía radical. Así, la visión tridimensional permite al cirujano una mejor apreciación de las estructuras vasculo-nerviosas pélvicas, permitiendo su preservación y la disección del uréter, pasos complicados en esta técnica quirúrgica. Estudios recientes han demostrado la ventaja de la cirugía robotizada sobre la convencional laparotómica (17). El primer estudio que comparó la histerectomía radical laparotomía con la laparoscopia convencional y la cirugía robótica demostró las ventajas de la realización de una histerectomía robotizada frente a las demás vías, sobre todo a la laparotómica (18). Estudios posteriores han confirmado estos hallazgos (19, 20, 21) (tabla 2). Un reciente metaanálisis evidencia que la cirugía robótica para la histerectomía radical reduce claramente el sangrado 63,5 ml (-100,5 a -26,5 ml), siendo las demás variables similares a la laparoscopia (3). La menor estancia hospitalaria y la menor pérdida de sangre, asociado a la mayor ergonomía y precisión del cirujano hacen de la histerectomía radical realizada mediante cirugía robótica la vía más adecuada para la cirugía del cáncer de cérvix (22).

Tipo cirugía	Magrina <i>et al.</i> (18)		Nezhat <i>et al.</i> (19)		Estape <i>et al.</i> (20)		Tinelli <i>et al.</i> (21)	
	Robot	Laparosc.	Robot	Laparosc.	Robot	Laparosc.	Robot	Laparosc.
N	27	31	13	30	32	17	76	23
IMC	27,2	26,8	-	-	29,7	28,1	29	28
Tiempo (min)	190	220	323	318	144	132	255	323
Sangrado (ml)	131	208	157	200	130	209	95	157
Transfusión (%)	3,7	0	-	-	19	23	-	-
Estancia (días)	1,7	2,4	2,7	3,8	2,6	2,3	3	4
Nº Ganglios	26	26	24	31	32	19	27	24

TABLA 2: relación de estudios que comparan la cirugía robótica con la laparoscópica en el carcinoma de cérvix.

• *Cirugía robótica en el carcinoma de ovario*

La cirugía laparoscópica del cáncer de ovario se debe limitar a los estadios iniciales, ya que hasta el momento, la cirugía abierta permite realizar con mayor éxito una cirugía de citorreducción óptima en los estadios avanzados (IIIc - IV). Pocas publicaciones hay referentes a la estadificación del carcinoma de ovario mediante cirugía robótica. La primera referencia publicada refleja que la cirugía robótica es más lenta que la abierta o la laparoscópica, pero que reduce la pérdida sanguínea frente a la laparoscopia y laparotomía y la estancia hospitalaria respecto a la laparotomía. Además, la supervivencia es similar a la de la laparotomía, incluso cuando se intervienen estadios avanzados (III-IV) (23).

CONCLUSIONES

- I. La laparoscopia y la robótica se prefieren a la laparotomía (excepto ovario avanzado).
- II. La robótica tiene ventajas para el paciente oncológico: menor sangrado y estancia.
- III. La robótica tiene muchas ventajas para el cirujano.
- IV. En espera de ECAs y de estudios de eficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. MAGRINA JF. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2009 Aug; 114(2 Suppl):S22-3.
2. DUBUISSON JB, DE DYCKER Y, YARON M. The retroperitoneal approach in minimally invasive pelvic surgery. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Dec;1092:187-98
3. REZA M, MAESO S, BLASCO JA, ANDRADAS E. Meta-analysis of observational studies on the safety and effectiveness of robotic gynaecological surgery. *Br J Surg.* 2010 Dec;97(12):1772-83
4. NEZHAT C, LEWIS M, KOTIKELA S, VEERASWAMY A, SAADAT L, HAJHOSSEINI B, NEZHAT C. Robotic versus standard laparoscopy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2010 Dec; 94(7): 2758-60.
5. NEZHAT C, HAJHOSSEINI B, KING LP. Robotic-assisted laparoscopic treatment of bowel, bladder, and ureteral endometriosis. *JSLs.* 2011 Jul-Sep; 15(3): 387-92.
6. PAYNE TN, DAUTERIVE FR, PITZER MC, GIEP HN, GIEP BN, GROGG TW, SHANBOUR KA, GOFF DW, HUBERT HB. Robotically assisted hysterectomy in patients with large uteri: outcomes in five community practices. *Obstet Gynecol.* 2010 Mar; 115(3): 535-42.
7. BOGGESS JF, GEHRIG PA, CANTRELL L, SHAFER A, MENDIVIL A, ROSSI E, HANNA R. Perioperative outcomes of robotically assisted hysterectomy for benign cases with complex pathology. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep; 114(3): 585-93.
8. BOGGESS JF, GEHRIG PA, CANTRELL L, SHAFER A, RIDGWAY M, SKINNER EN, FOWLER WC. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct; 199(4): 360.e1-9
9. DENARDIS SA, HOLLOWAY RW, BIGSBY GE 4th, PIKAART DP, AHMAD S, FINKLER NJ. Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 111(3): 412-7.
10. GEHRIG PA, CANTRELL LA, SHAFER A, ABAID LN, MENDIVIL A, BOGGESS JF. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008; 111(1): 41-5.
11. BELL MC, TORGERSON J, SESHADRI-KREADEN U, SUTTLE AW, HUNT S. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol* 2008; 111(3): 407-11.
12. VELJOVICH DS, PALEY PJ, DRESCHER CW, EVERETT EN, SHAH C, PETERS WA, 3rd. Robotic surgery in gynecologic oncology: program initiation and outcomes after the first year with comparison with laparotomy for endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(6): 679 e1-9; discussion e9-10.
13. SEAMON LG, COHN DE, HENRETTA MS, KIM KH, CARLSON MJ, PHILLIPS GS *et al.* Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: Robotics or laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2009; 113 (1): 36-41.

14. CARDENAS-GOICOECHEA J, ADAMS S, BHAT SB, RANDALL TC. Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center. *Gynecol Oncol.* 2010 May ; 117(2): 224–28.
15. CORONADO PJ, HERRAIZ MA, MAGRINA JF; FASERO M, VIDART JA. Comparison of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy approaches for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011 (in press).
16. Oncoguía SEGO: *Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario.* Publicaciones SEGO, octubre 2008. (ISBN-vol 1: 978-84-612-7418-2). Disponible en URL: <http://es.scribd.com/doc/58829245/CervixOncoguía2008>.
17. ZAKASHANSKY K, LERNER DL. Total laparoscopic radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 May-Jun;15(3):387-8.
18. JAVIER F. MAGRINA, ROSANNE M. KHO, AMY L. WEAVER, REGINA P. MONTERO, PAUL M. MAGTIBAY. Robotic radical hysterectomy: Comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecologic Oncology* 2008;109:86–91.
19. NEZHAT FR, DATTA MS, LIU C, *et al.*: Robotic radical hysterectomy versus total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for treatment of early cervical cancer. *JLS* 2008;12:227–237
20. ESTAPE R, LAMBROU N, DIAZ R, ESTAPE E, DUNKIN N, RIVERA A. A case matched analysis of robotic radical hysterectomy with lymphadenectomy compared with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2009 Jun; 113(3): 357-61.
21. TINELLI R, MALZONI M, COSENTINO F, PERONE C, FUSCO A, CICINELLI E, NEZHAT F. Robotics versus laparoscopic radical hysterectomy with lymphadenectomy in patients with early cervical cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011 Sep; 18(9): 2622-8.
22. CANTRELL LA, MENDIVIL A, GEHRIG PA, BOGGESS JF. Survival outcomes for women undergoing type III robotic radical hysterectomy for cervical cancer: a 3-year experience. *Gynecol Oncol.* 2010 May; 117(2): 260-5. Epub 2010 Feb 13.
23. MAGRINA JF, ZANAGNOLO V, NOBLE BN, KHO RM, MAGTIBAY P. Robotic approach for ovarian cancer: perioperative and survival results and comparison with laparoscopy and laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2011 Apr;121(1):100-5.

INTERVENCIONES

Prof. Escudero Fernández

Gracias, Sr. Presidente. Me levanto muy gustoso y orgulloso para felicitar a Pluvio Coronado por la oportunidad de traer a la Academia esta conferencia tan actual.

Pluvio Coronado ha sido discípulo mío desde la licenciatura y la residencia y los dos, como muchos, hemos sido discípulos del Prof.

Botella. Ello nos enorgullece a todos. Me siento también muy satisfecho y halagado de los trabajos punteros que están llevando a cabo en el Servicio del Hospital Clínico que yo dirigí muchos años. No he hecho cirugía robótica, pero he seguido con todo interés los avances que se han realizado en el Servicio de Ginecología de los que son pioneros en España.

Quiero hacer algunas consideraciones: La primera, que a la cirugía convencional o a cielo abierto la sigue la cirugía laparoscópica y a ésta la cirugía robótica, con, a mi manera de ver, una transición excesivamente rápida. Ya sé que en Estados Unidos ha aumentado mucho la frecuencia de las operaciones ginecológicas con robot y que hay 1.500 Da Vinci por 21 que disponemos en España. ¿No lo cree así?

Por otro lado, quería preguntarle por la curva de aprendizaje de esta cirugía. No digo que será más difícil, ni más fácil, pero al menos será muy distinta y ello hay que tenerlo muy en cuenta en la formación de los residentes. Es verdad que los que hacen muy bien la cirugía robótica como Magriñá en USA o el equipo de Hospital Clínico de Vidart, Herráiz, García Santos y Pluvio Coronado ya sabían hacer la cirugía a cielo abierto. Yo veo dificultoso enseñar a manejar el robot sin conocer la cirugía tradicional previamente.

También quiero referirme a la disponibilidad y a los costes. Entre 1.700.000 y 2.000.000 de euros, más de 300.000.000 de las antiguas pesetas, es un precio muy caro para nuestra sanidad.

Por último, quisiera preguntarle cómo resuelven los accidentes vasculares. No entiendo bien cómo en el video que nos ha presentado con una clara lesión en una vena no hay sangrado si no está clampada la vena y sólo lo justifica por el pneuoperitoneo. En la cirugía abierta que yo he practicado al hacer las linfadenectomías he tenido algunos accidentes vasculares que se han resuelto no sin dificultades y que veo complicado resolver con la cirugía robótica.

Nada más, reiterar mi felicitación y decir lo satisfecho y orgulloso que me siento de Pluvio Coronado.

Muchas gracias.

Prof. García-Sancho

Mi más sincera felicitación por el interés del tema de su conferencia y la calidad de su exposición. En una de las imágenes pre-

sentadas, se observaba con gran nitidez una lesión venosa producida en el curso de la disección operatoria que según nos ha comentado fue suturada sin complicaciones. Sin embargo, dado que el sistema venoso es un sistema de baja presión y que como consecuencia del neumoperitoneo necesario para la práctica de la cirugía endoscópica existe un aumento de la presión intraabdominal, al establecerse un gradiente de presiones entre la luz venosa y la cavidad abdominal se dan las condiciones fisiopatológicas óptimas para que se establezca una embolia gaseosa que, en algunos casos, puede ser mortal. En el caso presentado, parece que no se presentó la embolia aérea. ¿A que atribuye que esto no ocurriera? ¿Se tomó alguna medida para evitar su aparición? Muchas gracias y reitero mi felicitación.

Prof. Seoane Prado

De su muy interesante conferencia sobre cirugía robótica, llama la atención la extraordinaria precisión y estabilidad de las pinzas. ¿Es esto simplemente una consecuencia de la geometría y la relación de homotecia entre los más amplios movimientos de la mano del cirujano y los más pequeños de las pinzas terminales o se logra mediante un sistema electrónico de estabilización de vibraciones que corrige así el pulso del cirujano?

XXI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 15 DE NOVIEMBRE DE 2011

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

**IMPORTANCIA DE LOS MÁRGENES TUMORALES
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

MARGINS IN ONCOLOGY SURGERY

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO SIERRA GARCÍA

Académico Correspondiente

Resumen

En la actualidad, el mejor conocimiento de la biología del cáncer y la concienciación de que los chequeos son imprescindibles para el diagnóstico precoz del mismo, junto con las mejoras en el aparataje diagnóstico de que hoy disponemos, han logrado que los tumores cancerosos sean diagnosticados en la gran mayoría de los casos en estadios incipientes. Esto ha hecho que teniendo en cuenta que además de la cirugía han acontecido importantes adelantos en el tratamiento oncológico complementario (oncología médica y radioterápica), pasemos de una cirugía más agresiva, que extirpaba el órgano afecto en su totalidad y más fácil técnicamente de realizar, a una cirugía más conservadora, que no extirpa el órgano sino que reseca solamente el tumor, pero con un espesor de tejido sano alrededor del mismo tridimensionalmente, que es lo que se conoce con el nombre de margen y que exige una cirugía mucho más compleja y técnicamente dificultosa.

Es imprescindible en esta cirugía oncológica conservadora, que estos márgenes estén libres de tumor en su totalidad. Para ello se requiere una importante metodología diagnóstica, que tiene por objeto la localización del tumor, cómo debe ser la técnica del abordaje del mismo y de que procedimientos nos vamos a valer para lograr una exéresis del tumor con márgenes libres y la comprobación radiológica e histológica de los mismos.

De este estado de los márgenes dependerá el tipo de tratamiento complementario y en última instancia, la posibilidad de recidivas y la supervivencia del paciente.

Abstract

The author describes, within the important frequency of the cancer in current population, the fact that the surgery continues being the first step of therapeutic action in most cases.

Furthermore, he describes how these surgeries have changed from the former big exeresis with amputations and alterations of the corporal silhouette to more effective conservative surgeries of the organ without producing the harmful effects of the previous ones. These conservative surgeries entail the extirpation of the tumor keeping some margins, which should be understood as the distance between the tumor and the end of the piece found.

The procedures which are currently used to achieve some acceptable negative margins in the different parts of the organism and specially in breasts are listed below.

El cáncer, como todo el mundo sabe, es una enfermedad que preocupa enormemente a la sociedad actual. Creo que la que más. Y es que a partir de los 50 ó 60 años se dispara la incidencia estadística entre las personas que van a padecer cáncer. El paciente que es diagnosticado de cáncer en algún aparato de su organismo, siempre piensa en que es un acontecimiento por una enfermedad que puede acabar con su vida y que conlleva intentar la curación con tratamientos quirúrgicos dolorosos, a causa de los cuales pueden acontecer desfiguraciones y alteraciones de la imagen corporal y que, además de las terapéuticas complementarias que conlleva la cirugía, como la quimioterapia y las radiaciones, tienen también consecuencias desagradables en su administración. La buena noticia es que hoy conocemos mejor respecto al cáncer su biología, sus características, su historia natural y su comportamiento. Por otra parte, la gente está educada a este respecto, y sabiendo que en caso de diagnóstico y tratamiento precoz la desfiguración no va a existir y las tasas de curación son altísimas, es por lo que las personas acuden a campañas de detección precoz y a chequeos indiscriminados, en los que muchas veces se diagnostican cánceres cada vez más precoces, incluso subclínicos. Si a esto añadimos las nuevas terapias mucho más eficaces y con menos efectos nocivos, llegaremos a la buena noticia de que estos cánceres tan frecuentes tenemos que verlos de una manera cada vez más optimista.

La cirugía siempre ha sido la primera actuación ante el cáncer y hoy, en una gran mayoría de los casos, lo sigue siendo. La cirugía ha sido terapéutica y también diagnóstica y clasificadora. Pero hemos pasado de una cirugía mutilante y drástica, que extirpaba el órgano afecto en su totalidad junto con todas las cadenas ganglionares (cirugías suprarradicales), a cirugías mucho más conservadoras, menos agresivas, mejor orientadas y más eficaces.

Las cirugías conservadoras a las que me refiero no van a extirpar el órgano que esté afecto del cáncer, como pueden ser el recto, el colon, páncreas, vejiga, mama, etc., sino a extirpar exclusivamente el tumor, investigar mediante el ganglio centinela si tenemos que extirpar o no las cadenas ganglionares, que en estos cánceres iniciales e in situ muchas veces van a ser innecesarias y alargan enormemente el acto quirúrgico, haciéndolo mucho más cruento y dejando mayores secuelas.

Pero para todo esto, para poder extirpar sólo el tumor canceroso, hay que hacerlo con márgenes suficientes, equidistantes y libres, entendiendo por margen la distancia que hay entre la periferia y sus prolongaciones y el borde de la pieza que talla el cirujano, de la tumorectomía. Este tipo de cirugía conservadora va a exigirnos unos márgenes suficientes y libres, con un espesor determinado de tejido sano. La cirugía así se convierte en una técnica mucho menos traumática, pero también mucho más difícil, habida cuenta que extirpar un órgano o amputar un miembro que no tiene ninguna dificultad ni problema técnicamente por parte del cirujano que lo realiza. Sin embargo, esta cirugía conservadora con márgenes es muchísimo más difícil y exige por parte del cirujano no sólo habilidad y conocimientos, sino también experiencia en este tipo de técnicas y actuar conjuntamente en colaboración con otras disciplinas médicas, que le van por una parte a ayudar señalándole tumores milimétricos, pero que también van a ser jueces de su técnica quirúrgica y le van a pedir responsabilidades del resultado de la misma. Se trata, pues, de una vez localizado el cáncer incipiente de escasos milímetros, ir tallando la pieza a extraer con márgenes suficientes, para lo cual tendrá que orientarse el cirujano de distintas pruebas diagnósticas radiológicas, de marcajes isotópicos guiados por sondas registradoras y de nuestras propias manos, que en todo momento deben palpar durante la intervención en la reacción desmoplástica que produce el tumor en su alrededor e ir extirpando y seccionando tejidos, teniendo en cuenta que el cáncer no es esférico, sino como bien representa la

imagen de un congrejo, tiene patas y prolongaciones, que de ninguna manera podemos dejar en el interior del órgano.

Una vez definido el concepto de márgenes, como el espesor del tejido que rodea al tumor, el marcaje de estos márgenes debe realizarse por parte del cirujano in situ durante la cirugía y, si es posible, antes de extraer la pieza. Los jueces respecto a la bondad de nuestra técnica serán, en el mismo acto operatorio, los que nos darán su aprobación o nos dirán que hagamos determinadas rescisiones. Ellos serán, por una parte, los radiólogos, estudiando la radiografía de la pieza extirpada y diciéndonos si la lesión está en el centro geométrico de la misma y si los márgenes tienen el espesor adecuado. A continuación el especialista en medicina nuclear, con sofisticadas técnicas respecto a la detección del marcaje isotópico de la pieza, os dirá con bastante exactitud la inclusión del tumor en su totalidad y el espesor de los márgenes en su periferia. Finalmente, será el patólogo, con sofisticadas técnicas de tinción y de cortes, el que nos hará el análisis intraoperatorio, de cuál es el estado de los márgenes, si están libres o no y cuál es el espesor de los mismos. Después de estas informaciones, el cirujano oncológico, con conocimientos imprescindibles de radiología, diagnóstico isotópico y anatomía patológica, decidirá si la técnica ha sido suficiente y pasará a la reconstrucción del órgano o si, por el contrario, en alguna zona no ha sido el margen lo suficientemente aceptable y requiere una determinada rescisión y ampliación del lecho a determinado nivel.

La tumorectomía amplia con márgenes en la cirugía conservadora del cáncer es fundamental, tanto es así que en algunos casos, ante la demanda del paciente por este tipo de técnicas conservadoras, que no desfiguren ni alteren la integridad corporal, teniendo tumores más desarrollados que en teoría no son subsidiarios de una cirugía conservadora, los conocimientos previos de la naturaleza del tumor mediante punciones precisas radioguiadas, que extirpan cilindros de la neoplasia, nos van a permitir que los oncólogos médicos administren una neoadyuvancia antes de la cirugía que, de alguna manera, va a reducir el tamaño del tumor e incluso hacerlo desaparecer, para que puedan aplicarse entonces las técnicas más conservadoras.

Podemos clasificar los márgenes en tres tipos. En primer lugar, el margen quirúrgico, que es el que aprecia el cirujano durante la intervención. Será imprescindible que el cirujano marque con todo detenimiento la pieza con hilos o grapas, para que luego los otros jueces que la estudien sepan orientarla y sepan qué tipo de margen

es el que puede estar afectado. En segundo lugar, el margen radiológico, que es el que estudia el radiólogo haciendo una radiografía de la pieza y, en tercer lugar, el margen anatomopatológico intraoperatorio o diferido, que nos va a decir todas las características que necesitamos respecto al margen, a la naturaleza de la neoplasia, a si los márgenes están libres o cercanos o afectados, y dentro de este último apartado, si la afectación es por un foco único microscópico o si es una afectación masiva de una parte de la tumorectomía.

MÁRGENES ONCOLÓGICOS EN DISTINTOS APARATOS DEL ORGANISMO

Vamos a hacer algunas consideraciones sobre algunos temas que creemos conveniente recordar y que se están haciendo en la actualidad, exponiendo los márgenes que requiere, sus ventajas e inconvenientes:

- Melanoma. En el melanoma de piel, independientemente de su estirpe, por lo general los márgenes, siempre que se pueda, van a estar en relación con el espesor de la lesión (Breslow). Así, en los que tienen un espesor menor de 2 mm, con un centímetro de margen es suficiente, mientras que en los que el espesor es mayor de 2 mm, será necesario al menos 2 cm de margen. Sin embargo, esto es en el caso de que la localización del tumor así lo permita, pues existen lesiones en la cara, en el ala de la nariz y en otros sitios que es imposible realizar estos márgenes y que se adaptan a márgenes libres pero menos extensos, ya que luego tienen que ser sustituidos por injertos y colgajos pediculados.
- En el aparato urinario se han evitado en muchos casos las temidas cistectomías, con la alteración funcional que producían y las drásticas consecuencias de implantación de uréteres en la piel. Con unas operaciones muy livianas como la RTU, se han extirpado carcinomas papilares endoteliales, siempre y cuando los márgenes, es decir, la base de implantación, estén libres. También algunas nefrectomías pueden ser conservadoras.
- En el aparato digestivo también la influencia conservadora estudia márgenes y ganglios centinelas, que evitan linfadenectomías y extirpaciones orgánicas amplias, con los trastornos

que esto conlleva. Así, pongamos como ejemplo, en el cáncer de recto, con extremos distales de 2 cm y márgenes libres a esta distancia, pueden realizarse anastómosis coloanales, que evitarían las temidas colostomías abdominales definitivas.

MÁRGENES ONCOLÓGICOS EN CIRUGÍA DE LA MAMA

En la cirugía de la mama, desde principios del pasado siglo, con las mastectomías radicales de Halsted y las suprarradicales de Urban y Prudente, hemos ido pasando a las cirugías radicales modificadas, más drásticas, con técnicas de Patey y Madden y con incisiones más ocultas como la de Stewart. Sin embargo, la amputación de la mama, con la desfiguración que ello conlleva, suponía un reto difícil de afrontar por parte de la mujer. Con la llegada de los años 70, el mejor conocimiento de la biología e historia natural del cáncer de mama y con la incorporación de nuevas técnicas complementarias, como la radioterapia y teniendo en cuenta que los tumores cancerosos eran diagnosticados ya más tempranamente, se ha podido llegar a la cirugía conservadora de la mama. Esta cirugía, de la que nosotros fuimos pioneros en nuestro país en el año 1976, consistía en hacer una tumorectomía amplia, con márgenes libres y reconstrucción de la mama, ya que dicha tumorectomía no debía de ocupar más de una quinta parte del volumen de la mama. Seguidamente, se hacía la linfadenectomía axilar, quedando unas mamas estéticas y con una cirugía oncológica aceptable. A continuación se complementaba con una radioterapia superficial del resto de la mama y un boost de sobreimpresión sobre el lecho. Sin embargo, ya desde el principio muchos casos se trataron con radioterapia intersticial intraoperatoria, que era más efectiva y con menos secuelas. A lo largo de los años y en distintas publicaciones, tanto en nuestra estadística como en estadísticas mundiales, se ha demostrado la bondad de este método y que, realizado correctamente, obtiene los mismos resultados que las mastectomías.

Con la llegada de los avances de la Medicina Nuclear, el panorama de la conservación de la mama en el cáncer y la instauración de cirugías menos agresivas, ya sido una realidad. La incorporación de la técnica del ganglio centinela mediante el marcaje con microagregados de albúmina señalizados con tecnecio, ha hecho posible que al extirpar este ganglio centinela, que sería el primer ganglio en el

que drenaría el tumor, si es negativo, lo cual es muy frecuente en estos cánceres incipientes, que se detectan hoy día, ya no sea necesario hacer la linfadenectomía axilar, con lo que esto supone para la mujer, ya que esta técnica es la parte más traumática de la intervención y con más posibilidades de secuelas (seromas, braquialgias, linfedemas).

Pero, por otra parte, la posibilidad de marcar la lesión tumoral subclínica y sólo radiológicamente identificable, de poquísimos milímetros, con la inyección intratumoral de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio, ha hecho posible al cirujano abandonar las guías de aropnes que hasta ahora se hacían para localizar estas lesiones no palpables, ya que con una sonda registradora del isótopo puede el cirujano ver dónde está localizada la lesión, por qué sitio, pensando en la estética, le interesa abordar la misma y, lo que es más importante, que con la sonda registradora irá marcando los márgenes del tumor equidistantes de la lesión, con una mayor posibilidad de aciertos en la consecución del espesor de márgenes aceptables negativos. Una vez la pieza extraída del organismo, también con la sonda, se podrá verificar que la lesión está en el centro y equidistante de los márgenes, que dichos márgenes están libres y que además, volviendo al lecho que ha dejado la tumorectomía, en el mismo no queda resto de radioactividad y por lo tanto de tumor. La conjunción de esta técnica denominada ROLL y la práctica en la misma intervención del ganglio centinela se conoce como la técnica de SNOLL, que es la que practicamos habitualmente.

Respecto al espesor de los márgenes en patología mamaria, se han calificado de libres, cercanos y afectos. Aunque es muy discutido el espesor de los mismos, hoy se admite que hasta 2 mm de márgenes libres pueden ser aceptables y menos de 1 mm suficiente, aunque también depende de la anatomía patológica y tipo de cánceres, de los marcadores tumorales más o menos agresivos, de la asociación con componente de cáncer in situ, los receptores hormonales, el BRCA 1 y 2 y una serie de factores más que el cirujano debe de valorar a la hora de practicar el espesor de dichos márgenes. Los patólogos varían mucho en el tipo de estudio de márgenes. Así, una vez teñida la pieza, la citología de la superficie es importante y da muy buenos resultados (1).

Finalmente, es importante tener en consideración el tratamiento del lecho quirúrgico una vez extirpada la pieza. En la actualidad se está practicando una braquiterapia intersticial y también el relleno

del lecho con el dispositivo denominado mamosite. Ambos procedimientos tienen por objeto, colocados en la misma intervención después de extirpado el tumor, de irradiar el lecho localmente de una forma tridimensional, que es mucho más efectiva, más cómoda para la mujer y que permite una irradiación con menos efectos secundarios, respecto a afectar órganos vecinos, ya que dicha irradiación se verifica dentro de la cavidad y sus inmediatas cercanías.

La influencia de la afectación de los márgenes en la recidiva local es importante; por ello, la obtención de los márgenes libres suficientes se harán teniendo en cuenta los parámetros comentados (2 y 3). La orientación que nos dará la radiología intraoperativa y el análisis anatomopatológico previo de la BAG o la BAV mediante el examen de los cilindros previos, también será conveniente tenerlos presentes en el momento del tallaje (4).

Hoy podemos decir que la cirugía con márgenes aceptables va a tener unas cifras de posibles recidivas semejantes a las mastecomías, si se hacen siguiendo las indicaciones adecuadas, las técnicas quirúrgicas correctas y la administración de tratamientos complementarios físicos u oncológicos, según cada caso.

BIBLOGRAFÍA

1. WEINBERG, E.; COX, C.; DUPONT, E.; WHITE, L.; EBERT, M.; GREENBERG, H. *et al.* Local recurrence in lumpectomy patients after imprint cytology margin evaluation. *Am J Surg.* 2004; 188: 349-54.
2. PARK, C.C.; MITSUMORI, M.; NIXON, A.; RECHT, A.; CONNOLLY, J.; GELMAN, R. *et al.* Outcome after 8 years of breast conserving surgery and radiation for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 1668-75.
3. GAGE, I.; SCHMITT, S.J.; NIXON, A.J.; SILVER, B.; RECHT, A.; TROYAN, S.L. *et al.* Pathologic margin involvement and the reisk of recurrence in patients treated with breast consreving therapy. *Cancer* 1996; 78: 1921-8.
4. WHITTEN, T.M.; WALLANCE, T.W.; BIRD, R.E.; TURK, P.S. Imageguided core biopsy has advantages over needle localization biopsy for the diagnosis of non paloable breast cancer. *AM Surg.* 1996; 63: 1072-7.

XXII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 22 DE NOVIEMBRE DE 2011

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

**BIOMARCADORES CITOGENÉTICOS COMO
INDICADORES DE LA SALUD**

***CYTOGENETIC BIOMARKERS
AND HEALTH STATUS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

EL ENFERMO COMO CONCEPTO

THE SICK INDIVIDUAL AS A CONCEPT

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS CARLOS TEJERIZO LÓPEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
de Salamanca

**BIOMARCADORES CITOGENÉTICOS COMO
INDICADORES DE LA SALUD**

***CYTOGENETIC BIOMARKERS
AND HEALTH STATUS***

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MIGUEL GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

Resumen

Las aberraciones citogenéticas son un biomarcador de efecto temprano que indican que la célula o el organismo ha sufrido un daño cromosómico como consecuencia de su exposición a un agente mutagénico/carcinogénico externo.

La historia comienza con la descripción de los efectos citogenéticos de las radiaciones ionizantes en 1927, pero no es hasta 1956, con la descripción de la técnica citogenética en humanos, cuando se conocen los efectos genotóxicos de agentes físicos y químicos que son mutagénicos y/o carcinogénicos.

El daño cromosómico inducido por agentes genotóxicos en humanos se estudia in vitro en células humanas para comprobar la genotoxicidad de un agente sospechoso o in vivo en linfocitos de individuos expuestos a un agente genotóxico.

El biomarcador puede ser roturas cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas o micronúcleos cuando la exposición ha sido reciente o traslocaciones cromosómicas para exposiciones dilatadas en el tiempo o continuadas. Esto ha permitido establecer que el daño genotóxico se acumula con la edad y con estilos de vida como el consumo de tabaco o con exposiciones laborales.

Recientemente, tras comprobar el estado de salud y la supervivencia de varias cohortes europeas de individuos normales a los que años antes se les había analizado los marcadores citogenéticos, se ha establecido el valor predictivo de cáncer del biomarcador aberraciones cromosómicas.

Abstract

Cytogenetic aberrations are a biomarker for early effect that indicate the cell or the organism has undergone chromosomal damage as a result of his exposure to an external mutagenic/carcinogenic agent.

The story begins with the description of the cytogenetic effects of ionizing radiation in 1927, but was not until 1956, with the description of the cytogenetic technique in humans, when genotoxic effects induced by mutagenic or carcinogenic chemical and physical agents are known.

Induced chromosomal damage in humans by genotoxic agents is analyzed in human cells in vitro to check the genotoxicity of a suspected agent or in vivo in lymphocytes of individuals exposed to a genotoxic agent.

The biomarker may be chromosomal breakage, sister chromatids exchanges, or micronucleus when the exposure has been recent, or chromosomal translocations for delayed or continuing exposures. The above, has allowed establishing that genotoxic damage accumulates with age and lifestyles such as smoking or occupational exposures.

Recently, after checking the health status and survival of several European cohorts of normal individuals who years earlier were analyzed their cytogenetics biomarkers, has been established the cancer predictive value of the biomarker chromosome aberrations.

Para el diccionario de términos médicos de la RANM (DTM) biomarcador es el que actúa o puede actuar como indicador biocelular o biomolecular.

En genotoxicología existen varios tipos de biomarcadores según la fase en la que se detecten:

- **Exposición**
- **Susceptibilidad**
- **Daño biológico efectivo:** Indica que el tóxico ha producido algún daño en el organismo
- **Efecto:** Indicador de una alteración bioquímica, fisiológica o genética por exposición a un genotóxico
- **Respuesta biológica:** Representación del daño (alteración genética)
- **Enfermedad:** manifestación preclínica o temprana de la enfermedad

Esto posibilita que algunos biomarcadores puedan servir como dianas epidemiológicas intermedias en carcinogénesis (1), así los aductos de ADN actúan como marcadores de una dosis biológicamente efectiva y los micronúcleos o el daño cromosómico como marcadores de un efecto biológico temprano.

De esta forma los biomarcadores citogenéticos son alteraciones citogenéticas que indican que la célula o el organismo ha sufrido un daño cromosómico como consecuencia de su exposición a un agente mutagénico/carcinogénico externo.

La historia de la mutagénesis inducida comienzan en 1927 cuando H.J. Muller (2) descubre que los rayos X pueden inducir mutaciones en la *Drosophila*, concretamente «los rayos X son capaces de producir reajustes en el orden lineal de genes», por ello consigue el premio Nobel en 1945. Este descubrimiento hizo que se conocieran otros agentes mutagénicos y que proliferasen diversos métodos a través de los que se probaron y se emitieron teorías nuevas en el campo de la genotoxicología. Pero fue a partir de 1938 cuando Sax publica los efectos de los rayos X sobre los cromosomas de la *Drosophila* (3) y *Tradescantia* (4) cuando realmente se consolida la mutagénesis ambiental o inducida como campo de investigación con entidad propia. Sax en 1940 (4) emitió la hipótesis de que las roturas en los cromosomas eran el prerrequisito para la formación de las aberraciones cromosómicas, todo ello sin tener ningún conocimiento sobre la arquitectura molecular de los cromosomas eucarióticos. Sax también demostró el incremento lineal de las aberraciones con el aumento de la dosis de radiación. Posteriormente Catcheside y col (5) demostraron que la energía de la radiación determina el tipo y la frecuencia de las aberraciones.

Una nueva etapa en la genotoxicología surge con Auerbach y Robson a partir de 1941, con los estudios que realizaron en el gas mostaza durante la segunda guerra mundial en el Reino Unido. Ambos, descubrieron su efecto mutagénico sobre la *Drosophila*, pero por razones obvias, sus resultados no se publicaron hasta finalizada la contienda en 1946 (6). Como nota curiosa, estos estudios se iniciaron por la similitud entre las lesiones dermatológicas agudas producidas por la radiación ionizante y las inducidas por el gas mostaza.

En el caso de la irradiación, Sparrow (7) observa que hay una respuesta lineal entre la dosis, las anomalías cromosómicas y las mutaciones génicas. Inmediatamente después se observó que con cualquier agente químico existe una correlación clara entre mutaciones y anomalías cromosómicas (8).

Tras el descubrimiento del número cromosómico humano en 1956 y la descripción de un método sencillo para el estudio y obtención de los cromosomas humanos (9), se abrieron nuevas esperanzas en el análisis de las mutaciones inducidas o ambientales en la especie humana. Así, ya en 1960 aparecen las primeras publicaciones sobre aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación ionizante en el hombre. Tough y col en 1960 (10) describen aberraciones cromosómicas en la sangre de individuos que habían recibi-

do cientos de rads como terapéutica con rayos X por padecer espondilitis anquilosante. Posteriormente, otros autores describen efectos similares en los cromosomas humanos tras haber sido inducidos por radiación ionizante tanto terapéutica como laboral (11;12). Siendo clásicos los numerosos estudios realizados en la población que sufrió una irradiación masiva: los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, análisis realizados entre otros por Awa y col en 1968 (13) y Sofuni y col en 1978 (14).

La radiación ionizante no fue el único agente mutagénico a estudiar, paralelamente Hamper y Ellison en 1961 (15) describen mutaciones cromosómicas inducidas por virus y, lo que es más importante, simultáneamente se efectúan estudios sobre los efectos mutagénicos de determinadas sustancias químicas sobre los cromosomas humanos, apareciendo la primera publicación solo un año después de la de la radiación ionizante, Conen y Lansky en 1961 (16) describen aberraciones cromosómicas en linfocitos de individuos que habían sido tratados con mostaza nitrogenada. Un año más tarde, Arrighi y col (17) describen la existencia de anomalías cromosómicas en pacientes con tratamiento citostático.

Desde hace varias décadas organismos reguladores tales como la EPA, FDA, EMEA o REACH para evaluar la genotoxicidad de un agente físico o de un compuesto químico en contacto con la especie humana, establecen la necesidad de realizar pruebas genéticas entre las que se encuentran determinados biomarcadores citogenéticos ya sean en organismos inferiores, ya en mamíferos o incluso en células humanas.

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

El análisis citogenético de las aberraciones cromosómicas en los cultivos de células somáticas se considera que es uno de los métodos principales para la evaluación de la mutagénesis inducida en los mamíferos, usándose la tasa de aberraciones cromosómicas en los cultivos de linfocitos humanos como indicador del daño genético cuando ha habido una exposición in vivo o in vitro a un agente.

Una vez establecido que las aberraciones cromosómicas podían estar inducidas por agentes genotóxicos, era fácil que se pensara en la asociación entre mutaciones cromosómicas y alteraciones de la reproducción y/o cáncer en la especie humana. Que las aberraciones

cromosómicas están íntimamente relacionadas con el cáncer, encontrándose una correlación positiva entre la frecuencia de roturas cromosómicas en los linfocitos y el desarrollo del cáncer fue descrito por Hagmar y col (18). Además, se ha visto que las aneuploidías forman parte del desarrollo tumoral y también de los abortos espontáneos (19). Por ello toma importancia el estudio de aquellas sustancias que además o en lugar de ser clastogénicas, son también aneugénicas.

En la especie humana el test de linfocitos de sangre periférica es el más utilizado por ser el más sencillo y sensible para la detección de agentes mutagénicos ambientales. Este test puede realizarse in vivo o in vitro. El test in vitro se utiliza para probar los efectos de un supuesto agente genotóxico en células humanas en cultivos cortos y de forma rápida, tiene la ventaja de poder utilizar concentraciones muy por encima de las habituales, pero la desventaja de no saber cuál pueda ser el efecto de los metabolitos.

Por ello la prueba in vivo tiene la ventaja de poder observar los efectos de un agente genotóxico en un organismo vivo. La gran desventaja es que en la especie humana la mayoría de los estudios serán retrospectivos y los resultados tendrán que compararse con controles sanos emparejados. Este tipo de estudio se utiliza para monitorizar grupos de población expuesto a algún agente mutagénico (20).

El test de detección de aberraciones cromosómicas es la prueba más extendida en humanos, ampliamente recomendada y con una metodología estandarizada para que los resultados puedan ser reproducidos (21). La ventaja de estudiar los linfocitos humanos se debe a que están circulando por todo el cuerpo y por lo tanto estarán expuestos al agente mutagénico ya sea físico o químico independientemente de cuál sea la puerta de entrada —oral, aérea, dermatológica, etc.—. En cualquier caso, siempre hay que pensar que en una exposición a agentes químicos, aunque la sangre y por lo tanto los linfocitos sean la vía de transporte, no siempre será el agente en cuestión el que se transportará sino alguno de sus metabolitos o, como ocurre con el agua clorada, si la absorción se realiza a través de la piel, el compuesto clorado circulara por la sangre en mayor concentración que si se ha ingerido, ya que en este caso habrá de pasar por el «filtro metabólico» del hígado (22).

DOSIMETRÍA BIOLÓGICA

Un tipo de aberración cromosómica, el cromosoma dicéntrico, merece mención aparte ya que es una aberración muy infrecuente pero fácil de inducir con radiación ionizante. La primera vez que se observó la existencia de una relación entre los cromosomas dicéntricos y la dosis de radiación ionizante a la que una persona ha estado expuesta fue en los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki. La dosimetría biológica intenta conocer la dosis exacta de radiación adsorbida por una persona mediante la estimación de la frecuencia de cromosomas dicéntricos en sus linfocitos periféricos. Para ello se siguen las técnicas habituales de citogenética, analizándose más de 500 metafases (1.000-5.000) para obtener la frecuencia de dicéntricos por célula. Previamente habrá que haber validado el laboratorio y sus procedimientos mediante la construcción de una curva dosimétrica. La validación es necesaria debido a que la frecuencia extremadamente baja de dicéntricos se verá influida por los procedimientos particulares del laboratorio, pero también esta curva de correlación es diferente según la fuente de energía de la radiación ionizante. Así la curva dosimétrica con exposiciones agudas a radiaciones de LET baja, sigue una relación lineal cuadrática, mientras que las anomalías producidas por exposiciones a LET alta siguen solo una función lineal.

Se considera que la dosimetría mediante el análisis de dicéntricos es el método biológico de dosimetría más eficaz -IAEA, 1986-(23), siendo muy útil en exposiciones individuales accidentales pero, sobre todo, en grandes accidentes como los de Goiania y más recientemente Chernobil, en los que la dosimetría es necesaria para individualizar el tratamiento médico oportuno incluida la posibilidad del trasplante de médula ósea.

INTERCAMBIO DE CROMÁTIDAS HERMANAS

En 1973 Latt (24) describió una técnica de tinción de los cromosomas que permitía observar intercambios intracromosómicos, la técnica del análisis de los intercambios de cromátidas hermanas. Esta técnica, denominada SCE (*sister chromatid exchanges*).

El procedimiento para visualizar estos cambios se basa en la tinción diferencial de las cromátidas hermanas, técnica también deno-

minada de los cromosomas arlequinados. Dado que muchos agentes genotóxicos incrementan el número de intercambios por metafase, ha hecho que esta prueba citogenética haya sido muy utilizada como prueba mutagénica aunque actualmente está siendo desplazada por el test de micronúcleos (25).

AUTOMATIZACIÓN

En la práctica, estudiar mas de 100 metafases por cada caso o experimento, analizando individualmente cada uno de los 46 cromosomas a través del microscopio, resulta ser un trabajo duro y lento por lo que se contempló desde el inicio la posibilidad de automatizar alguno de los procesos del análisis citogenético, sobre todo en las dos tareas que conllevan más tiempo: búsqueda de metafases y análisis de cariotipos.

Los buscadores de metafases son especialmente útiles cuando se necesita analizar un gran número de metafases, algo que ocurre en la citogenética toxicológica (26;27).

En el caso particular del test de SCE, aunque requiere menor número de metafases, no todas están en la fase de división adecuada, por lo que las ayudas semiautomáticas también pueden ser beneficiosas, razón por la que diseñamos —García-Sagredo y col, 1994 (28)— un software específico.

GENOTOXICOLÓGICA CITOGÉNÉTICA APLICADA

Inmediatamente después de los primeros estudios en humanos, el campo de la genotoxicología se amplía, empezando a analizar grupos de personas expuestas a agentes químicos, generalmente trabajadores de la industria química. Esta etapa comienza en 1964 con el trabajo de Pollini y Colombi en 1964 (29) sobre los efectos mutagénicos-leucemógenos del benceno.

Mención aparte merecen los trabajos de mutagénesis laboral en los trabajadores del plástico, ya que el cloruro de vinilo es un potente mutágeno y carcinógeno. En 1975 Ducatman y col (30) fueron los primeros en describir estos efectos.

A finales de la década de los 60 aparecen amplias revisiones sobre mutágenos químicos (31;32) con una lista de más de 200 sus-

tancias químicas capaces de producir mutaciones cromosómicas en humanos.

Nuestro grupo empezó analizando la genotoxicidad de determinados anticonvulsivantes debido a que se habían descrito efectos teratogénicos en mujeres embarazadas que tomaban anticonvulsivantes. El estudio se realizó *in vivo* e *in vitro* con hidantoína, fenobarbital y etosuximida, que resultaron ser genotóxicos (33;34).

Siguiendo la evaluación de procedimientos terapéuticos, dado que en los 80 se inicia el tratamiento de fracturas de difícil consolidación con campos electromagnéticos pulsados de muy baja frecuencia, realizamos un estudio de sus posibles efectos mutagénicos (35;36), observándose un efecto genotóxico positivo con el biomarcador citogenético de aberraciones cromosómicas, no así en SCE, en linfocitos humanos *in vitro*.

En esa década se publican varios estudios epidemiológicos sobre los efectos de la radiación electromagnética de 50-60 Hz, concretamente leucemias en niños y cáncer en adultos expuestos (37;38). Entre otros muchos grupos, nosotros realizamos varios estudios analizando los efectos de la radiación electromagnética de 50 Hz sobre linfocitos humanos de sangre periférica, sin encontrar efecto genotóxico alguno a diferentes intensidades de exposición, incluyendo las variaciones que se producen en el campo eléctrico, ya que la exposición humana no es estática (39-41).

Siguiendo con la radiación electromagnética no ionizante, en la década de los 90 la percepción de riesgo estaba en la telefonía móvil, incluso se publicaron estudios epidemiológicos acerca de la relación de cáncer, concretamente melanoma de úvea (42) con el uso del móvil, por lo que nuestro grupo también realizó un estudio exponiendo linfocitos humanos a un teléfono móvil simulando conversaciones reales (43) sin encontrar efectos genotóxicos.

ANÁLISIS DE TRASLOCACIONES CROMOSÓMICAS

Las traslocaciones balanceadas son anomalías estables, lo que hace que puedan sobrevivir a la célula y persistir en las siguientes generaciones celulares. En la década de los 90, la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) permitía que la detección de traslocaciones cromosómicas se realizase con mayor facilidad que con las técnicas convencionales. Esto posibilitó observar efectos biológi-

cos mucho tiempo después de producirse el hecho causal. Los estudios realizados en el accidente de Goiania en Brasil, con Cesio137, permitían ver la desaparición progresiva de las anomalías inestables como los dicéntricos, mientras que persistían las traslocaciones observadas con las técnicas de FISH (44).

Si con esta técnica se pueden detectar anomalías cromosómicas inducidas por agentes mutagénicos/carcinogénicos que no van a desaparecer nunca, parece posible analizar efectos lejanos en el tiempo y/o acumulativos, por lo tanto se podría analizar la historia mutagénica de un individuo (45). La comprobación a esta hipótesis se publicó en 1995 por Ramsey y col (46) quienes, tras estudiar 93 individuos (77 adultos y 14 recién nacidos), comprobaron que la tasa de traslocaciones es una función exponencial de la edad, concretamente $Y = 0.297 + 8.06 \times 10^{-6} \times edad^3$ (donde Y es frecuencia de traslocaciones/100 células). En este trabajo, poniendo a «0» las anomalías estables de los recién nacidos, el grupo de edad 19-49 años tenía 3 veces más traslocaciones y el grupo mayor de 50 años 10,6 veces más. Además, entre los factores que contribuían al incremento de traslocaciones, aparte de la edad, estaba el tabaco.

Son muchas las publicaciones sobre traslocaciones inducidas, detectadas con la técnica de FISH, pero no está estandarizado el método de forma que cada grupo utiliza diferentes librerías de sondas comparándose los resultados mediante una fórmula teórica de armonización, por ello nosotros diseñamos un experimento para validar dicha fórmula y comprobar que la tasa de traslocaciones inducidas era similar e independiente del tipo de librerías cromosómicas utilizadas (47).

El estudio de traslocaciones ha permitido observar que el daño citogenético en humanos se acumula con la edad (46), lo que es presumible teniendo en cuenta la acción diaria de agentes tales como oxidantes, contaminantes químicos ambientales, radiación solar y terrestre, exposición laboral y consumo de tabaco. Aparte de poder utilizar este método como marcador biológico de efecto temprano para el cáncer (véase más adelante), sugiere que los estudios de mutagénesis en poblaciones expuestas a agentes genotóxicos han de diseñarse cuidadosamente debido a la gran cantidad de factores de confusión presentes.

Nosotros hemos realizado un estudio en 120 trabajadores hospitalarios (48) expuestos laboralmente a radiación ionizante, analizando la tasa de traslocaciones y correlacionándolo con gran cantidad de

factores de confusión obtenidos mediante encuesta. Los resultados mostraron una correlación entre tasa de dosis y traslocaciones, de forma que aquellas tasas de dosis superiores 1 mSv/año tenían un RR de 2,72, independientemente de si esa tasa de dosis había sido reciente o no.

SIGNIFICADO DE LOS BIOMARCADORES CITOGENÉTICOS DE GENOTOXICIDAD

Tras la gran cantidad de estudios de mutagénesis ambiental cromosómica que se realizaron en las décadas de los 70 y 80, un hecho intrigaba a la comunidad científica: ¿cuál podía ser el significado para el futuro de un individuo? o ¿cuál podía ser el valor predictivo, si lo había, de las anomalías cromosómicas que se observan como daño inducido por agentes genotóxicos?

A modo de respuesta, han resultado clarificadoras las numerosas publicaciones de los grupos de Hagmar y Bonassi quienes revisan a posteriori los datos de estudios de diferentes cribados realizados en poblaciones normales escandinavas e italianas. Estos trabajos se apoyaron en el estudio poblacional de escandinavos e italianos, realizados para conocer el rango basal de aberraciones cromosómicas, SCE y micronúcleos en poblaciones normales. La cohorte nórdica estaba compuesta por 1.981 personas estudiadas entre 1970 y 1988 y la cohorte italiana estaba compuesta por 1.573 personas estudiadas entre 1965 y 1988. Años después se revisó el estado de salud de los individuos que habían participado en esos estudios (49) en el que se observa que los individuos que estaban en los percentiles medio y alto de roturas cromosómicas tenían una supervivencia reducida, llegando a la conclusión de que los biomarcadores citogenéticos eran útiles como criterio de valoración (*endpoint*) intermedio en carcinogénesis (50).

Analizando el estado de salud y las curvas de supervivencia, se observó que la tasa de roturas cromosómicas tiene una correlación positiva con el cáncer (25).

Últimamente se ha aumentado la serie europea incorporando 22.358 personas de 11 cohortes nacionales entre 1965 y 2002: Croacia, Eslovaquia, Finlandia, Hungría, Italia, Lituania, Noruega, Polonia, República Checa y Suecia, en los que se sigue observando un RR aumentado para los que tienen un nivel medio/alto de roturas y, concretamente un RR de 3,13 para cáncer gástrico (51).

Los biomarcadores de efecto temprano se han utilizado para monitorizar poblaciones expuestas a agentes genotóxicos (52), pero al mismo tiempo se han utilizado en poblaciones normales como predictores de cáncer, existiendo actualmente un proyecto colaborativo europeo «Cytogenetic Biomarkers and Human Cancer Risk», que ha incluido mas individuos y en el que las roturas cromosómicas siguen mostrándose como un marcador eficiente de cáncer (53).

UTILIDAD DE LOS MARCADORES CITOGENÉTICOS COMO DIANAS INTERMEDIAS EN CARCINOGENÉISIS

Como conclusión, (A) los estudios epidemiológicos demuestran que la frecuencia de las aberraciones cromosómicas predicen el riesgo global de cáncer en individuos sanos; (B) la edad y el sexo no afectan el valor predictivo de las aberraciones cromosómicas; y (C) los factores de riesgo como la edad, el tabaco y las exposiciones laborales explican en parte la variabilidad interindividual en la frecuencia de aberraciones cromosómicas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) IZZOTTI A, NERI M, VECCHIO D, PUNTONI R. Molecular epidemiology in cancer research (review). *Int J Oncol* 1997; 11(5):1053-1069.
- (2) MULLER HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science* 1927; 66: 84-87.
- (3) SAX K. Chromosome aberrations induced by X-rays. *Genetics* 1938; 23: 494-516.
- (4) SAX K. An analisis of X-ray induced chromosomal aberrations in *Tradescantia*. *Genetics* 1940; 25:41-68.
- (5) CATCHESIDE DG, LEA DE, TODAY JM. Types of chromosome structural changes induced by the irradiation of *Tradescantia* microspores. *J Genet* 47: 113-136, 1946. *J Genet* 1946; 47(113):136.
- (6) AUERBACH C, ROBSON JM. Chemical production of mutations. *Nature* 1946; 157:302.
- (7) SPARROW AH. *Types of ionizing radiation and their cytogenetic effects. Mutation and Plant*. National Academy of Sciences Research Council; 1961. 891.
- (8) KIHLMAN BA. *Actions of chemicals on dividing cells*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ; 1966.
- (9) TJO JH, LEVAN A. The chromosome number of man. *Hereditas* 1956; 42:1-6.
- (10) TOUGH IM, BUCKTON KE, BAIKIE AG, COURT-BROWN WM. X-ray-induced chromosome damage in man. *Lancet* 1960; 2:849-851.

- (11) BENDER MA, GOOCH PC. Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects. *Radiat Res* 1962; 16:44-53.
- (12) COURT-BROWN WM, BUCKTON KE, MCLEAN AS. Quantitative studies of chromosome aberrations in man following acute and chronic exposure to X-rays and gamma rays. *Lancet* 1965; 1:1239-1241.
- (13) AWA AA, BLOOM AD, YOSHIDA MC, MERIISHI S, ARCHER PG. Cytogenetic study of the offspring of atom bomb survivors. *Nature* 1968; 218(139):367-368.
- (14) SOFUNI T, SHIMBA H, OHTAKI K, AWA AA. A cytogenetic study of Hiroshima atomic-bomb survivors. In: EVANS HJ, LLOYD DC, editors. *Mutagen-induced chromosome damage in man*. Edinburg: Edinburgh University Press; 1978. 108-114.
- (15) HAMPER B, ELISON SA. Chromosomal aberrations induced by animal virus. *Nature* 192:145-147, 1961. *Nature* 1961; 192:145-147.
- (16) CONEN PE, LANSKY GS. Chromosome damage during nitrogen mustard therapy. A case report. *Br Med J* 1961; 5259:1055-1057.
- (17) ARRIGHI FE, HSU TC, Bergsagel DE. Chromosome damage in murine and human cells following cytoxan therapy. *Tex Rep Biol Med* 1962; 20:545-549.
- (18) HAGMAR L, BONASSI S, STROMBERG U, BROGGER A, KNUDSEN LE, NORPPA H *et al*. Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res* 1998; 58(18):4117-4121.
- (19) AARDEMA MJ, ALBERTINI S, ARNI P, HENDERSON LM, KIRSCH-VOLDERS M, MACKAY JM *et al*. Aneuploidy: a report of an ECETOC task force. *Mutat Res* 1998; 410(1):3-79.
- (20) AU WW, BADARY OA, HEO MY. Cytogenetic assays for monitoring populations exposed to environmental mutagens. *Occup Med* 2001; 16(2):345-357.
- (21) EVANS HJ, O'RIORDAN ML. Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests. *Mutat Res* 1975; 31(3):135-148.
- (22) ZWIENER C, RICHARDSON SD, DE MARINI DM, GRUMMT T, GLAUNER T, FRIMMEL FH. Drowning in disinfection byproducts? Assessing swimming pool water. *Environ Sci Technol* 2007; 41(2):363-372.
- (23) INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Biological dosimetry. Chromosomal aberrations analysis for dose assessment*. [10/260]. 1986. Vienna, IAEA STI/PUB. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (24) LATT SA. Microfluorometric detection of deoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70(12):3395-3399.
- (25) NORPPA H, BONASSI S, HANSTEEN IL, HAGMAR L, STROMBERG U, ROSSNER P *et al*. Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk. *Mutat Res* 2006; 600(1-2):37-45.
- (26) GARCÍA-SAGREDO JM. Proposal for evaluation of cytogenetic laboratories in order to plan the installation and determine the cost effectiveness of automated chromosome analysis systems. In: LUNDSTEEN C, PIPER J, editors. *Automation of cytogenetics*. Berlin: Springer-Verlag; 1989. 81-91.

- (27) GARCÍA-SAGREDO JM. Performance of an semiautomatic system for chromosome analysis in scoring aberrations: Application to analyze the effect of low-level 50Hz electromagnetic fields on human chromosomes in vitro. In: BURGER G, OBERHOLZER M, VOOIJS GP, editors. *Advances in analytical cellular pathology*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1990. 65-66.
- (28) GARCÍA-SAGREDO JM, PIPER J, RUTOVITZ D, VAQUERO JJ, VAZQUEZ-MAZARIEGO Y. Automatic scoring of sister chromatid exchanges by image analysis in a dose response experiment. *Environ Mol Mutagen* 1994; 23(3):194-199.
- (29) POLLINI G, COLOMBI R. Il danno cromosomico dei linfociti nell'emopatia benzinica. *Med Laboro* 1964; 55:641-654.
- (30) DUCATMAN A, HIRSCHHORN K, SELIKOFF IJ. Vinyl chloride exposure and human chromosome aberrations. *Mutat Res* 1975; 31(3):163-168.
- (31) AUERBACH C. The chemical production of mutations. The effect of chemical mutagens on cells and their genetic material is discussed. *Science* 1967; 158(805):1141-1147.
- (32) EVANS HJ. Populations cytogenetics and environmental factors. In: JACOBS PA, PRICE, LOW, editors. *Human population cytogenetics*. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1970. 191-216.
- (33) GARCÍA SAGREDO JM. [Effect of anticonvulsants on human chromosomes: in vivo study]. *Rev Clin Esp* 1987; 181(7):361-367.
- (34) GARCÍA SAGREDO JM. Effect of anticonvulsants on human chromosomes. 2. In vitro studies. *Mutat Res* 1988; 204(4):623-626.
- (35) GARCÍA-SAGREDO JM, MONTEAGUDO JL. Effect of low-level pulsed electromagnetic fields on human chromosomes in vitro: analysis of chromosomal aberrations. *Hereditas* 1991; 115(1):9-11.
- (36) GARCÍA-SAGREDO JM, PARADA LA, MONTEAGUDO JL. Effect on SCE in human chromosomes in vitro of low-level pulsed magnetic field. *Environ Mol Mutagen* 1990; 16(3):185-188.
- (37) FULTON JP, COBB S, PREBLE L, LEONE L, FORMAN E. Electrical wiring configurations and childhood leukemia in Rhode Island. *Am J Epidemiol* 1980; 111:292-296.
- (38) TOMENIUS L. 50-Hz electromagnetic environment and the incidence of childhood tumors in Stockholm County. *Bioelectromagnetics* 1986; 7:191-207.
- (39) *Analysis of mutagenic effect of low frequency electromagnetic fields by fluorescence in situ hybridization (FISH)*. 1996.
- (40) GARCÍA-SAGREDO JM, FERRO DELGADO MT, CABELLO P, MONTEAGUDO JL. Efecto de campos magnéticos de baja frecuencia sobre los cromosomas humanos. In: BARDASANO JL, editor. *Radiaciones no ionizantes en Biología y Medicina*. Alcalá de Henares: Instituto de Bioelectromagnetismo Alonso de Santa Cruz; 1992. 155-165.
- (41) VILLALÓN C, SÁNCHEZ-HOMBRE MC, FERRO DELGADO MT, SAN-ROMÁN C, GARCÍA-SAGREDO JM. Analysis of chromosome breakage induced by a commuted low 50 Hz electromagnetic field using different sequences of commutation. *Eur J Hum Genet* 1998; 6:94.
- (42) STANG A, ANASTASSIOU G, AHRENS W, BROMEN K, BORNFELD N, JOCKEL KH. The possible role of radiofrequency radiation in the development of uveal melanoma. *Epidemiology* 2001; 12:7-12.

- (43) DE LEÓN A, VILLALÓN C, FERRO DELGADO MT, FERRANDO P, SORDO MT, SAN-ROMÁN C *et al.* Analysis of mutagenic effects of mobile phone radiofrequency by CBMN test. *Ann Genet* 2003; 46:269.
- (44) NATARAJAN AT, SANTOS SJ, DARROUDI F, HADJIDIKOVA V, VERMEULEN S, CHATTERJEE S *et al.* ¹³⁷Cesium-induced chromosome aberrations analyzed by fluorescence in situ hybridization: eight years follow up of the Goiania radiation accident victims. *Mutat Res* 1998; 400(1-2):299-312.
- (45) BAUCHINGER M. Retrospective dose reconstruction of human radiation exposure by FISH/chromosome painting. *Mutat Res* 1998; 404(1-2):89-96.
- (46) RAMSEY MJ, MOORE DH, BRINER JF, LEE DA, OLSEN L, SENFT JR *et al.* The effects of age and lifestyle factors on the accumulation of cytogenetic damage as measured by chromosome painting. *Mutat Res* 1995; 338(1-6):95-106.
- (47) GARCÍA SAGREDO JM, VALLCORBA I, LÓPEZ Y, SÁNCHEZ-HOMBRE MD, RESINO M, FERRO MT. Chromosome painting in biological dosimetry: assessment of the ability to score stable chromosome aberrations using different pairs of paint probes. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 3:475-477.
- (48) GARCÍA-SAGREDO JM, FERRO DELGADO MT, FERRANDO P, ARRANZ L, LÓPEZ-ABENTE G. Cumulative biological dosimetry by FISH in hospital workers occupationally exposed to ionising radiation. Assessment of this procedure as a possible routine occupational health test. *Genet Mol Biol* 2003; 26:54.
- (49) HAGMAR L, BONASSI S, STROMBERG U, MIKOCZY Z, LANDO C, HANSTEEN IL *et al.* Cancer predictive value of cytogenetic markers used in occupational health surveillance programs. *Recent Results Cancer Res* 1998; 154:177-84.:177-184.
- (50) HAGMAR L, STROMBERG U, TINNERBERG H, MIKOCZY Z. The usefulness of cytogenetic biomarkers as intermediate endpoints in carcinogenesis. *Int J Hyg Environ Health* 2001; 204:43-47.
- (51) BONASSI S, NORPPA H, CEPPI M, STROMBERG U, VERMEULEN R, ZNAOR A *et al.* Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis* 2008; 29(6):1178-1183.
- (52) TAIOLI E, SRAM RJ, BINKOVA B, KALINA I, POPOV TA, GARTE S *et al.* Biomarkers of exposure to carcinogenic PAHs and their relationship with environmental factors. *Mutat Res* 2007; 620(1-2):16-21.
- (53) HAGMAR L, BONASSI S, STROMBERG U, BROGGER A, KNUDSEN LE, NORPPA H *et al.* Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer: a report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). *Cancer Res* 1998; 58(18):4117-4121.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero Núñez

Me ha interesado mucho su exposición, y no solamente por los guiños que ha hecho sobre la conexión entre la Citogenética y la Obstetricia, sino porque he dedicado una parte de mi vida al estudio de esa especialidad. Vd. ha nombrado a Tjio que, en Suecia, junto a Levan, fueron los primeros en demostrar en 1956 que el cariotipo humano tenía 46 cromosomas. Pues bien, ese mismo año, Ford y Hamerton, en Escocia, pudieron demostrar que el varón tenía un gonosoma Y, lo cual se suponía pero no se había visto. En 1963 yo estuve trabajando en el Guys Hospital de Londres con Hamerton durante un año, y a mi vuelta monté el laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico, entonces en la Cátedra del Prof. Botella. Lo dejé en manos del Dr. Izquierdo pasando después al Laboratorio Central bajo la dirección del Dr. Valor. Por ese motivo estoy todavía tan interesado en la Citogenética.

Vd. ha destacado la citotoxicidad de las alantoinas, y en general, de los anticonvulsivantes, lo que plantea un grave problema en la asistencia a gestantes con dicha patología. Pero son numerosos los procesos que pueden lesionar los cromosomas, como el tabaco, la polución o infecciones virales. Se había dicho, por estudios in vitro realizados en Israel, que los ultrasonidos motivaban fracturas cromosómicas, lo que, de ser cierto, hubiera ocasionado un enorme retraso en los avances de la Obstetricia y de la Medicina en general. Los estudios en pacientes y neonatos no han podido reproducir esos experimentos como tampoco los efectos dañinos de las antenas de teléfonos móviles ni el uso de esos aparatos. Todos estos ejemplos demuestran que la citogenética es un arma esencial para la clínica.

Me ha parecido una exposición completa, bien documentada y de gran interés para todos los clínicos, por lo que le doy mi sincera felicitación.

Prof. Seoane Prado

Dos temas importantes ha tocado el conferenciante en su excelente presentación que me sugieren un comentario y un ruego. Se

refiere el primero a los posibles efectos genéticos de la radiación. Es químicamente inevitable que la radiación ionizante, con energía suficiente para arrancar electrones de la molécula y por tanto de romper enlaces en el ADN, pueda producir grandes cambios genéticos; menos probable parece, y así lo han confirmado sus investigaciones, que radiaciones de mucho más baja energía, como infrarrojo y microondas, cuyas energías están solo en el rango de la vibración de enlaces covalentes y de las rotaciones moleculares, puedan tener serios efectos. El uso de microondas en reacciones orgánicas, por ejemplo, puede producir cambios de condiciones y velocidad de reacción, pero no pueden por si mismas provocar la rotura de enlaces. En cuanto al ruego, resulta doloroso oír siempre la palabra Química en contextos negativos como toxicidades o daños medioambientales, olvidando que, si bien hay compuestos químicos dañinos, sustancias químicas son también los medicamentos, las proteínas o los azúcares de nuestro cuerpo, el agua o el mismísimo ADN que constituye los genes. Sustancias químicas, quizá con la excepción del alma, son todo lo que compone a un ser humano.

Prof. Calatayud Maldonado

Mi felicitación por la excelente conferencia, tanto en el contenido como en la forma tan didáctica. Me gustaría saber si han hecho también estudios genéticos a mujeres embarazadas que no estuvieran tomando anticonvulsivantes y que padeciesen de crisis comiciales. Me ha interesado mucho la diapositiva, que muestra las distintas etapas por las que pasan los pacientes sometidos a factores que pueden influir en su salud. Antes eran los RX. Ahora se han introducido nuevas tecnologías en donde los que manejan esas tecnologías están expuestos a campos magnéticos y radiofrecuencias. ¿Se ha realizado algún estudio de esas personas? Hoy día se solicitan gran número de exploraciones que probablemente no son necesarias que o debieran reducirse o controlarse como en otra época los RX. El trabajo que citó el Prof. Díaz Rubio sobre la acción de la telefonía inalámbrica en el cerebro, efectivamente no demuestra la presencia de tumores cerebrales, pero sí lesiones de otra naturaleza, que también tienen su importancia. Muchas gracias y de nuevo mi felicitación.

Dr. Valtueña Borque

Mi intervención tiene dos propósitos: Primero, felicitar al Prof. García Sagredo por su interesante conferencia.

También deseo decir que en un país tan pequeño, montañoso y frío y con tantos núcleos dispersos habitados como es Suiza, desde hace varios años se han prohibido por su Tribunal federal todo tipo de «cableados» a menos de 20 km de los núcleos habitados.

BIBLIOGRAFÍA

Confederación Helvética: *Ordonnance sur la protection contre le rayonnement non ionisant. ORNI 23/12/99 du 23 decembre 1999. ETAT 1.º Fevrier 2000. RO 2000, 213.*

EL ENFERMO COMO CONCEPTO

THE SICK INDIVIDUAL AS A CONCEPT

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS CARLOS TEJERIZO LÓPEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
de Salamanca

Resumen

Se parte de la premisa, de actualidad en algunos movimientos filosóficos que comparto, que la filosofía no es contemplación, ni reflexión, ni introspección, ni comunicación. *La filosofía es el arte de formar, de inventar, de crear conceptos.* Forma explícita es de introducir, en la vida, alguna nueva diferencia, un diferente plano de lectura, una jerga específica, lo que supone tal vez poner al descubierto la otra cara de la moneda, o una disímil visión de la cara que se nos presenta. El filósofo es el amigo del concepto, el que tiene a éste en su poder, lo que supone en esencia y con rigor, que, la filosofía, es la disciplina de crear conceptos.

Recordemos la idea genial del director de cine ruso Tarkovski, que anunció su máxima ambición en cuanto artista: «Capturar el tiempo». Al tiempo que es preciso recordar una máxima de este director: «Todo lo que he realizado y lo que intento realizar está relacionado con personajes que tienen algo que vencer».

El hombre sano vive en un tiempo concreto, con coordenadas precisas y consciente de que su vida no es más que vivir ese tiempo. Vivir como expresa Josep María Esquirol: «Entonces también se vería que la mejor manera de vivir el presente no es correr detrás del tiempo que huye, sino *ver y vivir la oportunidad que se presenta*»

Entre las muchas circunstancias que pueden interceptar ese *ver y vivir la oportunidad que se presenta*, está la enfermedad, una de esas *experiencias ineludibles* a las que no nos han enseñado prestar la adecuada atención y cuyo significado se puede, de una manera, pasar desapercibido. En el transcurso del «tiempo», circunstancia que considero el bastión en que se apoya la existencia, puede aparecer la enfermedad, que sostengo introduce una nueva dimensión en el tiempo del hombre sano. De ahí que sepamos, como médicos y profesionales, que la enfermedad «está relacionada con personajes que tienen algo que vencer: su propia enfermedad».

La idea de esta conferencia es, puesto que la enfermedad asienta en un hombre sano para transformarle en un hombre enfermo, hay que sostener la idea filosófica de que hay que crear un nuevo concepto: hay que crear, con fundamentos filosóficos el *concepto de enfermo*, fijar la idea de que el enfermo vive, desde el momento en que lo es, un distinto y nuevo tiempo. El enfermo vive ya en un tiempo distinto y, si identificamos -con cierta osadía como apunta Esquirol- «tiempo» y «vida», habrá también que tener la osadía de crear un nuevo ser, el hombre enfermo, cuyas circunstancias y nuevas apoyaturas le convierten en un nuevo concepto, le transforman en la idea, que hay que bien definir y mejor perfilar, de pensar y obrar en la creencia de *el enfermo como concepto*, concepto muy diferente del *hombre sano como concepto*. Nada que ver, con una cierta rotundidad o cualidad, el hombre enfermo con el sano, que aunque viven tiempos distintos, no son tiempos que entre sí se desconocen.

Todo el mundo tiene la posibilidad de pensar. Por tanto, el médico, ahora filósofo, tiene que crear, en su ánimo para mejor actuar como profesional, tiene que crear el concepto de hombre enfermo, cuyos tiempos tienen más connotaciones diferentes de las presentes en el hombre sano. En consecuencia queremos pensar que la realidad creada del tiempo del hombre sano ya no nos sirve, porque el hombre enfermo es un ser «en lejanías» en el que el transcurso del tiempo se fragmenta, una vez que asimila la crisis que supone la enfermedad. Habrá que perfilar y definir bien esa crisis y, a partir de ella, fundamentar filosóficamente *el concepto de hombre enfermo*. La idea es después de esta charla, pergeñar un libro.

Abstract

We start from the premise, shared by some current philosophical movements and by the author, which states that philosophy is not contemplation, or reflection, or introspection or communication. *Philosophy is the art of shaping, inventing and creating concepts*. It is an explicit way of introducing new differences in life, a different reading level, a specific jargon, which may imply revealing the flip side of the coin, or a dissimilar view of the side facing us. The philosopher is the friend of the concept, he holds it in his power, which means, basically and in all honesty, that philosophy is the discipline of creating concepts.

Let us remember the brilliant idea of the Russian director Tarkovsky, who announced his greatest ambition as an artist: «To capture time». At the same time, we must recall one of the sayings of this director: «Every film I have directed and I intend to direct is always tied to characters who have something to overcome».

The healthy individual lives in a specific time, with precise coordinates, aware that his life consists only of living that time. That is, living as defined by Josep María Esquirol: «Then we could also see that the best way of living the present is not to run after the fleeing time, but *to see and live the opportunity that appears before us*».

One of the many circumstances that can intercept the way we *see and live the opportunity that appears before us* is sickness, one of those *inescapable experiences* we have not been taught how to pay an adequate attention to, and the meaning of which can, in a way, go unnoticed. As «time» goes by,

the circumstance that we consider to be the basis on which existence is founded, sickness can appear, thus introducing a new dimension in the time of the healthy individual. For this reason we, as doctors and professionals, know that sickness «is tied to characters who have something to overcome».

In view of the fact that a sickness invades a healthy individual and transforms him into a sick one, this paper supports the philosophical idea of the creation of a new concept: We have to create the *concept of the sick* with a philosophical basis, we must establish the idea that the sick individual lives, since the very moment he starts being sick, in a new and different time. The sick individual lives in a different time and, if we identify —with a certain boldness, just as Esquirol points out— «time» and «life», then we shall be bold enough to create a new entity, the sick individual, whose circumstances and new supports turn him into a new concept, they turn him into an idea —which shall be well defined and better shaped— after which we can think and act according to the belief of *the sick individual as a concept*, which is radically different from *the healthy individual as a concept*. The sick individual has nothing to do, if we can say so with a certain emphasis, with the healthy individual. They live in different times, although those times are not entirely unknown for each other.

Every individual has the ability of thought. I think that the doctor, now become philosopher, must integrate the creation in its routine in order to be a better professional. He must create the concept of the sick individual, whose time has more different connotations than those found in the healthy individual. Accordingly, we want to think that the fabricated reality of the time of the healthy individual is not useful anymore, because the sick individual is an entity «in the distance», in which the course of time is fragmented as soon as he assimilates the crisis brought by the sickness. We have to properly shape and define that crisis and use it to philosophically establish *the concept of the sick individual*. Our plan is to produce a book after this conference.

EL ENFERMO COMO CONCEPTO

«El filósofo es el amigo del concepto, está en poder del concepto. Lo que equivale a decir que la filosofía no es un mero arte de formar, inventar o fabricar conceptos, pues los conceptos no son necesariamente formas, inventos o productos. La filosofía, con mayor rigor, es la disciplina de crear conceptos» (1).

«Hay experiencias que podíamos vivir y probablemente no viviremos nunca, como por ejemplo, la de permanecer durante largos años en el desierto. Pero hay otras experiencias por las que, inevitablemente tendremos que pasar de un modo u otro, porque forman parte de la condición humana» (2). Una de esas experiencias es la vejez, seguida de la muerte. Dos experiencias, sobre todo la última, inevitable. Pero la tercera experiencia que puede vivir un hombre, es que una enfermedad se escape de la biblioteca médica y se aloje en

el cuerpo de un hombre sano. Surge, entonces, el hombre enfermo. Para esta reflexión descartamos los procesos, graves o banales, que no dejen secuelas en la fisiología humana. Vamos a ocuparnos del hombre con un proceso realmente serio, del que puede curar después de largo tiempo, con «la espada de Damocles amenazándole», de las discapacidades, de los enfermos crónicos, y de aquellos que tienen, en la frente, su fecha de caducidad muy cercana.

Basándonos en lo dicho, y en la creencia de que el médico, que se considere como tal, es un filósofo, queremos fundamentar una realidad: *el enfermo como concepto*. Dos citas, «la filosofía es el arte de formar, de crear, de fabricar concepto» (1), y que «medicina y humanidades no son disciplinas artificialmente relacionadas, sino que están estrictamente conectadas. La finalidad de las humanidades estriba en la reflexión ética, *filosófica*, histórica y literaria sobre la condición humana. Por otro lado, viene a considerar a la medicina como la más humana a las ciencias, la más empírica de las artes y a la más científica de las humanidades» (3).

El libro de Jacqueline Lagrée, «El enfermo, el médico y el filósofo» (4), es la reflexión de una filósofa, después de contactos, conversaciones y discusiones con múltiples médicos, que llega a la conclusión de que al médico no le queda otro recurso que la pertinencia de acudir al *análisis o a modelos filosóficos*, para llevar a cabo la práctica médica y consolidar el nudo gordiano que supone la relación médico-enfermo. El médico debe saber «por qué», «cómo» y «cuándo» debe actuar. Da así la razón a Epicuro, que afirmaba que «ese» es precisamente el momento de *filosofar*.

«Queremos situar la ética —filosofía médica—, cuestión que posiblemente no conseguiremos en un nivel o a una altura racionalmente compartida por la mayoría de nuestros colegas y, con los argumentos que iremos desgranando, obligar a todos —fundamentalmente médicos y enfermos— a pensar sobre la praxis adecuada de una determinada situación: la vida frente a la enfermedad versus enfermedad frente a la vida»(5), escribí en mi discurso de ingreso como Numerario de la Real Academia de Medicina de Salamanca.

Con el apoyo de que la filosofía es la ciencia de *crear* conceptos; «crear conceptos siempre nuevos, tal es el objeto de la filosofía. El concepto remite al filósofo como aquel que lo tiene en potencia, o que tiene su poder o su competencia, porque tiene que ser creado» (1). Y con el apoyo de que si el médico quiere ser tal, debe ser un filósofo, según E. D. Pellegrino, «la filosofía de la medicina puede

considerarse una reflexión racional, crítica y global en torno al acto médico visto íntegramente, es decir, teniendo en cuenta todos los elementos que forman parte de él, propios y ajenos. La tarea última que se propone la filosofía de la medicina es delimitar y precisar la naturaleza de la medicina, es decir, lo propio y lo singular del arte terapéutico» (3). Con ambos apoyos, y lo ya escrito, una vez que admitamos que en el médico tiene que instalarse el filósofo, otrosí que el médico tiene que saber cómo y por qué ejerce cada determinado acto médico.

«Comprendo que no bastan las palabras para cambiar el rumbo» (6). Nosotros queremos cambiar algún rumbo, pero al tiempo vencer. Vamos a fundamentar *el enfermo como concepto*.

El hombre sano vive un tiempo —vida— concreto y determinado. Al cruzarse en su trayectoria vital —hemos dicho tiempo— la enfermedad, el ser humano se instala en un *tiempo distinto*, con unas coordenadas y circunstancias propias, que no tienen las mismas bases que en el hombre sano. El libro de Esquirol (2), ya citado, analiza con profundidad, pero de manera hartamente inteligible, *los tiempos vitales del hombre sano*. Pero hay tres tiempos, que le robamos y sacamos de contexto, para analizar *el tiempo del hombre enfermo*. Será la primera razón o idea que hace que creamos en *el enfermo como concepto*, disimil del *hombre sano como concepto*.

Esquirol (2) define perfectamente tres tipos de tiempo:

- El tiempo que jamás retorna (o el abismo de la reversibilidad)
- El tiempo de espera
- El tiempo que nos queda

En el *hombre sano*, *el tiempo que jamás retorna* es, sencillamente, la imposibilidad de volver atrás, salvo con el «imaginario retorno de la memoria» (2). «El tiempo pasa, y lo hace siempre en la misma dirección: «hacia adelante». Esto quiere decir que es irreversible» (2). No obstante este tiempo vivifica la existencia: «la imposibilidad de la inversión le confiere a cada momento un valor altísimo, pues cada uno de ellos resulta ser único e irrepetible» (2). «El más profundo, inexplicable y misterioso encanto se halla, tal vez, en lo irreparable del «Ha sido» (6). Lo que sostenemos es que este tiempo, el hombre sano no la vivencia, porque parece ausente de él, ya que la salud es como un velo encubridor. Eso no quiere decir que no tenga, realmente importante, aún como identidad de sueño: «Esta imposibilidad provoca en nosotros —al menos a veces— una sensa-

ción de ser poco reales y de que todo es, en definitiva, como un sueño» (2).

Para nosotros, en el hombre enfermo, consideramos que el *tiempo que jamás regresa*, es la *crisis* que dicho hombre sufre al saberse enfermo. Las *fases de la crisis*, con su intensidad, transforman ese *tiempo que jamás retorna en el abismo de la irreversibilidad*. Pero cada *fase* quema *tiempo* y al final ese *tiempo* abrasado por el fuego de la crisis, es, para el enfermo, el *tiempo que jamás retorna*.

Según Lagré (4) la crisis va, secuenciando, una serie de fases, que surgen constituyendo angustia ante el anuncio de una enfermedad grave. La primera *fase* es *fase* de negación: ¡no es verdad!, ¡no es posible!, ¿por qué a mí? Estupor, miedo y tal vez el horror: *Fase* de negación: *el enfermo* no quiere estar *enfermo*. La segunda *fase* saca a la luz la precariedad del ser humano y su impotencia, impotencia que hace volver a angustias e imágenes pasadas, algunas con el componente de la represión. La tercera *fase* nos coloca ante la culpa, correlato inverso de la indignación y del sentimiento de injusticia. Es la *fase del fuego de la enfermedad*. Es el derrumbe de la soberbia, que deja paso al sentimiento de responsabilidad en el proceso. La última *fase* nos lleva al tiempo de negociación con la enfermedad, porque surge la inteligencia del enfermo que entiende que va a tener compañera de viaje para un buen rato. Se revalúan los valores de la vida, para hacer el primer intento de dar *un nuevo sentido a un nuevo tiempo*. Es el momento de entender que la enfermedad es una vida adaptada de otro modo, no una vida reducida.

Pues bien, en pos de crear un concepto, pensamos que la *crisis*, con sus cuatro fases, constituyen para el enfermo «ese» *tiempo que jamás retorna*, siendo bien apropiado para el enfermo lo que Esquirol añade (2): *el abismo de la irreversibilidad*.

Primera diferencia entre salud y enfermedad:

Pasada la crisis, pensamos existen estos tipos de enfermos: el enfermo que sufre un proceso grave del que emerge curado, pero que siempre tendrá «metido el miedo en el cuerpo», el enfermo crónico y el enfermo con una notoria discapacidad. Estos enfermos se sitúan en lo que Esquirol nos presta como *tiempo de espera*. Es el *tiempo de la esperanza*, tomando conciencia —que en la salud se ignoraba— que queda *tiempo* de vivir, que es tiempo de futuro: «*Hacemos del futuro un porvenir*, es lo que significa «tener futuro» (2), o «en el aquí y ahora vivimos ya en el mañana, porque los deseos y las es-

peranzas influyen en nuestra manera de vivir el presente» (2). Es, en el hombre sano, un tiempo indefinido, como si pensara que la vida es eterna. Es, en el hombre enfermo, fragmentado y caído en el *tiempo*, donde surge la *esperanza*, lo que calificamos de notable variación respecto a la salud. En este *tiempo* tal vez más que en otro tipo de *tiempo*, el enfermo levanta acta notarial de que «hay un antes y un después». En el *tiempo de espera*, que nos ayuda en nuestro intento de crear un nuevo concepto, hay *voluntad de vivir*, con baches de *desesperanza* e incluso *desesperación*. Es el *tiempo* del sentimiento y la emoción. Estoy enfermo —la realidad— y me siento enfermo —la emoción—. Para terminar decir que, en pos de crear un concepto propio, destaquemos que el *tiempo de espera* es la mejor forma de explorar la temporalidad (2).

Sean benévolos y déjennos que sea ésta la segunda diferencia.

El último *tiempo* que robamos a la amistad de Esquirol es el *tiempo que nos queda*, *tiempo* común a cualquier mortal, pero especialmente importante en el enfermo grave con fechas de caducidad más cercana. Esquirol, muy oportuno, introduce en la reflexión de este *tiempo*: «o la meditación de la muerte» (2). No queremos reflexionar sobre los aspectos intrínsecos a este tiempo. Interesa el demostrar que es un *tiempo* diferente en el hombre sano que en el enfermo. En el *hombre enfermo* habría, con Esquirol, que recordar una regla de San Benito: «Hay un sencillo y precioso consejo, dechado de sabiduría en la Regla, que escribió San Benito para su monjes: «Hacer las paces antes de la puesta del sol... «Hacer las paces puede ser perdonar, disculparse, entenderse, darse la mano o dedicar una simple mirada benévola. Hacer las paces es también dar tiempo al otro» (2). «Pero según San Benito, esta acción es oportuno hacerla antes de que se ponga el sol, antes de que se acabe el día; evidencia de que nunca deberíamos olvidar que *el día acaba*, que la vida humana y su tiempo son finitos» (2).

En este tiempo, por absurdo que parezca, el enfermo debe aún considerar que la enfermedad es una *nueva dimensión de la vida*, y que no se trata de *modificar una naturaleza*, sino construir una nueva naturaleza. Jorge Comas escribió un libro estremecedor, lleno de sensibilidad y profundidad, después de ser diagnosticado de un linfoma no Hogkin grado IV (7). Su decisión, al conocer que «pues ya ve muriéndome en cómodos plazos» (7), fue la de seguir con su profesión de periodista y no huir de Berlín a Madrid. «No iba a permi-

tir que el miedo lo destruyera. Temía que si volvía a Madrid no podría seguir trabajando y eso sí era su muerte segura»(8). Jorge Comas sonrió al miedo y luchó para dar un sentido a su vida: «yo pienso seguir mientras el cuerpo aguante. Lo necesito, aunque sólo sea como parte de la terapia y la guerra contra *No Hogkin*» (7). En la fuente, que lo es, *del tiempo que nos queda*, Lagrée apostilla: «Aunque a menudo sea una desgracia, la enfermedad no es una maldición, y por tanto hay que aprender a desenredar ese nudo gordiano, a jerarquizar los planos, a situar cada problema -médico, efectivo, existencial- en su propio nivel» (2). Hay que deshacer, con violencia afectiva si es necesario, el lazo que en el enfermo se establece entre el sentimiento de culpa y el sufrimiento que ese sufrimiento desencadena. Aún siendo la enfermedad, en este *tiempo* tan adverso, algo adventicio y fatal, no dejemos que la vida se desmorone. Recobre, el enfermo, en este trance, la belleza que tiene lo interior y profundo de la libertad.

Una nueva base para crear el *enfermo como concepto*, pues en este *tiempo*, el hombre enfermo maneja distintas manijas para poseer *una dimensión del tiempo*, completamente distinta de la que posee el hombre sano. Hay una realidad incontestable: *La voluntad de vivir* del hombre es *monotonía*; *la voluntad de vivir* del hombre con fecha de caducidad tan cercana, es *voluntad de hierro*. Léase el libro de Comas(7).

Viktor Frankl (9) escribe que el hombre en busca de sentido define «una interpretación del hombre» (9). ¿Es similar, o es disimil, la interpretación del sentido del *tiempo que nos queda* en el hombre sano, a la interpretación del mismo sentido en el *tiempo que nos queda* en el hombre enfermo? Es distinto porque distinto es ya por, digamos circunstancialidad, el sentido, la dirección y el significado de su vida. Se escenifica una distinta realización reflexiva, ante el bumeráng de la enfermedad, invadiendo sin explicaciones un espacio, hasta entonces, nítido y pulido. A la vez que surge una nueva interpretación y un nuevo contenido en el *tiempo que nos queda*, lo que le convierte en un nuevo *tiempo*, surge en el hombre enfermo, como consecuencia del proceso morboso, o tal vez como causa, una nueva y más intensa forma de existir humano.

El tiempo que nos queda, o la meditación de la muerte (2), en el que la reflexión nos conduce a considerar que «el tiempo no se alarga indefinidamente, sino que a todo le llega su final (2), es la tercera base en pos de considerar al *hombre enfermo como concepto*.

Entremos en el terreno del dolor —«... nuestro incomparable compañero en el tiempo» (10)—, otra circunstancia que diferencia, con nitidez, al *hombre sano* del *hombre enfermo*. Son *dolores*, secuencialmente, distintos.

El *dolor físico* va cosido a la costura de la *vida*. El hombre, en su *tiempo* vital, se cruza con frecuencia con él, pero nos interesa centrarnos en el enfermo grave, del que ya hemos explicado sus *tiempos*. Sacando de contexto unas palabras de Viktor Frankl (9), el *dolor físico* —propio, por ejemplo de enfermos carcinomatosos— que, al depender del tálamo es el *dolor del ello*. Es aplicable a un hombre sano, pero la propia dinámica de la reflexión nos lleva a considerar muy distinto este *dolor del ello* en un paciente con cáncer o inmerso en los *tiempos* ya explicados. Nueva diferencia.

Pero, en el *hombre enfermo*, hay un dolor fundamental. Tal es el *dolor del yo* dolor propio del alma, de la conciencia, del desánimo de la tristeza, elementos albergados en *ese hombre caído en el tiempo*. «El presupuesto de todo es únicamente que el dolor al que abandonemos conscientemente a un ser humano sea realmente «su» dolor, un sufrimiento propio del yo y no del ello» (9). Precisa la distinción de Frankl, que comenta: «el humano tiene derecho a sufrir un dolor», sobre todo, siempre jugando en nuestro terreno, si ese dolor lleva *al enfermo* a encontrar o reforzar su voluntad de vivir, a intensificar un sentido de la vida en la cual no había reparado. Pero quede claro que el dolor del «yo» del *hombre sano* es, esencialmente y por lógica, otra cosa que el dolor del «yo» del *hombre enfermo*, por lo que la osadía nos lleva a unir el dolor del «yo» —e incluso del «ello»— al enfermo como concepto. Lagrée nos da sólidos argumentos para que este *dolor* —en el *enfermo*—, otorgue al doliente, la categoría de nuevo concepto. «Si el dolor no se puede compartir es porque siempre se vive en primera persona y comporta a la vez una dimensión física y una dimensión psíquica de sufrimiento, de escándalo, de desamparo. Sufrimiento y dolor constituyen un fenómeno físico, psíquico y global que afecta al ser completo, como método, cuerpo y alma indisolublemente unidos (4). Se habla, en este comentario, de dos términos claves que dudamos aparezcan en el hombre sano, que son *existencial* y *global*. El primero, tal vez en alusión a que en el *enfermo*, el dolor cercena su libertad, paralelo a una parálisis del *tiempo* en pos de un futuro, ya corto, que conlleva que «el dolor cuestiona en forma radical el sentido inmediato de mi vida y más, concretamente, del ser y el existir» (4). Esta última cita

de Lagrée la tomamos como un alegato que apoya nueva idea del *enfermo como concepto*, ya que dudamos que el *dolor* cuestione de forma «radical» el sentido de la vida» en un hombre sano.

El dolor es posible en el *tiempo de espera* y, más aún, en el tiempo que nos queda. Volvamos a Lagée: «Pero el dolor también es *espera*, en primer lugar *espera de alivio* y también *llamada*: llamada de ese otro que puede actuar para curar, al médico que puede escuchar y entender, al compañero, al amigo que puede dar el consuelo de la presencia y del afecto» (4). De nuevo un epíteto unido al dolor, su característica de *llamada*.

Habría que entender esa *llamada* como solicitud de ayuda, de sostén, de acompañamiento. Es un componente del dolor que el médico debe tener muy en cuenta, y que como médico hemos tenido muy en cuenta. El apoyo médico es ante todo la *palabra* con todas las connotaciones que este vocablo pueda albergar. «El dolor exige ser constantemente combalido, no obstante no sólo con el cuidado de un tratamiento personalizado —todo dolor es personal e incomparable—, sino también dejando lugar a la *palabra*: no hay que confundir analgesia con anestesia» (4).

Llorca Ramón acude presto a ayudarnos: «Cuando el dolor emerge en la vida de un individuo interrumpe su secuencia vital y *paraliza su temporalidad*, de forma que estanca su progreso en todas las áreas que compone su existencia y provoca una readaptación en el sistema de la persona» (11). Se asocia *dolor* al *tiempo*, y se alude, no casualmente, a que el *dolor* rompe la secuencia vital de quien lo padece y, quien lo padece, es otra persona: el *hombre enfermo*. A más, Llorca Ramón afirma que «el dolor tiene algo de vacío» (11), expresión que nos sumerge en la sombra, en la oscuridad, en las cercanías de la nada. Posible este dolor en el *tiempo que jamás retorna*, llega a nosotros el subrayado de Esquirol: *el vacío de la irreversibilidad* (2).

En tanto el «*dolor agudo paraliza*» (11), «*el dolor crónico modifica*». Siguiendo con nuestra línea filosófica, Llorca Ramón nos ha ayudado, al aludir al cambio de rumbo del *sentido de la vida* y el distinto *valor* que esta supone. «Toda creación es singular, y el concepto como creación propiamente filosófica siempre constituye una singularidad» (11). Afirmamos que el *enfermo como concepto* es una singularidad, al dejar de ser lo que antes era, *un hombre sano*. «Este tipo de dolor..., llega a adueñarse del sujeto, amenaza su equilibrio psicológico y afecta a su vida social, familiar, económica y laboral (11).

Hay una terminología, en el razonamiento de Lagrée, que quiere poner fin a los argumentos que sostiene la idea del *enfermo como concepto*. Alude a «el cuerpo fragmentado» (4), una realidad, una vez instaurada la enfermedad, que provoca ruptura, una suerte de alineación del individuo, del que brota una nueva alteridad: el enfermo se mira en el espejo y no se reconoce.

Hay una nueva expresividad de la vida. Al surgir *la fragmentación del cuerpo*, se emite un alarido, pero este grito de rabia, no en la impotencia, es un grito que inicia la sinceridad de una nueva dimensión de la vida: en el proscenio aparece un ser humano que «con naturalidad» afirma que está enfermo. A partir de entonces, con el eco aún resonando, la vida se vivirá, de continuo, en primeros planos, que se está rodando una nueva película, cuyas secuencias se albergan en el *dolor* y en la vivencia de un *tiempo, tiempo* con evidente disparidad del vivido por el hombre sano.

¿Podemos afirmar, con cierta rotundidad, el poder hablar de el *enfermo como concepto*?

BIBLIOGRAFÍA

1. GILLES DELEUZE, FELIX GUATTARI. *¿Qué es la filosofía?*. Barcelona, Anagrama 2005.
2. JOSEP MARIA ESQUIROL. *El respirar de los días. Una reflexión filosófica sobre el tiempo y la vida*. Barcelona, Paidós 2009.
3. FRANCES TORRALBA I ROSSELLÓ: *Filosofía de la Medicina. En torno a la obra de E.D. Pellegrino*. Madrid, Fundación Mapfre de la Medicina 2001.
4. JACQUELINE LAGRÉE. *El enfermo, el médico y el filósofo*. Madrid, La Esfera de los libros 2005.
5. LUIS CARLOS TEJERIZO. *Medicina. Compromiso profesional. Bases filosóficas*. Salamanca. Real Academia de Medicina de Salamanca, 2005
6. VLADIMIR JANKÉLÉVITCH. *Philosophie morale*. París, Flammarion 1998.
7. JORGE COMÁS. *Crónica del linfoma* Unión Europea, Rey Lear SL 2009.
8. ANA LORITE. «La memoria es débil». En: JOSÉ COMÁS, *Crónica del Linfoma*. Unión Europea, Rey Lear 2009.
9. VIKTOR FRANKL. *El hombre doliente*. Barcelona, Herder 2006.
10. CLEMENTE MURIEL VILLORIA. *Sobre el dolor neuropático. Un problema teórico y un desafío terapéutico*. Salamanca, Real Academia de Medicina de Salamanca 2010.
11. GINÉS LLORCA RAMÓN. *La dignidad de vivir con la enfermedad. La cronicidad como destino*. Salamanca, Real Academia de Medicina de Salamanca 2010.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero Núñez

Luis Carlos Tejerizo García pertenece al grupo de jovencísimos colaboradores que yo encontré al tomar posesión de mi primera Cátedra, la de Salamanca. Todos estaban ávidos, hambrientos de trabajo, tanto clínico como de investigación o docencia. Y yo no les defraudé. Tejerizo ha seguido esa línea y se ha convertido en un triunfador, Como Ginecólogo ha conseguido los más altos cargos en la Medicina Hospitalaria, dirigiendo las Maternidades de Lanzarote y Salamanca. Otro triunfador ha sido el ahora Profesor Lanchares, catedrático de la Universidad de Salamanca. Y todavía hay alguno más que omito por no divagar en esta brevísima intervención.

Pero Tejerizo también ha triunfado en facetas de su vida, como es el literario. Es autor de numerosos libros, tanto de ensayo como novela, y por supuesto de medicina. Es conocido y reconocido como excelente articulista de los diarios de Salamanca, en los que incluso tiene columnas fijas.

Prof. Martínez-Fornes

Mi concepto de enfermo es muy amplio. Para mí, toda persona que padece física, mental o socialmente y solicita ayuda metida es un enfermo o está enfermo.

También lo son quienes albergan una enfermedad asintomática en su largo comienzo —hipertensión arterial, diabetes mellitus— aunque la ignoren.

Por ello me parece incorrecto decirle a un paciente que «no tiene nada» si al acabar el estudio clínico, de laboratorio, pruebas funcionales y técnicas basadas en la imagen no encuentran nada orgánico.

Peor todavía, enviarle al psiquiatra si el enfermo insiste, convirtiendo al psiquiatra en un «especialista en nadas».

La decepción que sufre el paciente aumenta su sufrimiento. Algunos enfermos piensan que el médico podría pensar que es un farfante, un histérico o un quejica.

Lo correcto sería manifestarle muy cordialmente que «No hemos encontrado enfermedad orgánica alguna que justifique sus molestias.

Creemos que son funcionales o de origen nervioso. Por lo que pedimos opinión al psiquiatra».

Por otra parte, no pocos colegas creen que la neurosis —en sus múltiples formas— se diagnostica por eliminación de toda enfermedad orgánica o trastorno funcional.

Es un error que encarece enormemente los costes médicos. Cualquier forma de neurosis tiene un perfil clínico tan característico como un abdomen agudo o una ciática, aunque es imprescindible ponerles apellido.

En las enfermedades mentales más frecuentes es suficiente con una buena historia clínica, algún dato de laboratorio y —si acaso— una ayuda con técnicas de imagen para eliminar que —además de la neurosis— padece una enfermedad orgánica.

Hay que distinguir si un hallazgo patológico es realmente otra enfermedad o simplemente un hallazgo: una duplicación de uréteres, por ejemplo.

En cuanto a los síndromes disfuncionales del aparato digestivo, me limito a recordarles las dos últimas conferencias —imborrables— de nuestro Presidente, el Prof. Manuel Díaz Rubio.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

De nuevo la Academia tenemos que felicitar a los conferenciantes en el día de hoy: al Dr. Tejerizo, Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Salamanca —bienvenido a esta su Casa— y al Dr. García Sagredo, por las dos magníficas conferencias, muy diferentes pero seguramente también muy iguales porque parten del núcleo fundamental que es el hombre enfermo y la enfermedad.

El Prof. García Sagredo nos ha hecho una exposición muy bonita de cual ha sido la evolución y todos los pensamientos a lo largo de la historia en este último siglo, relacionado con la fragmentación, con la ruptura del cromosoma y verdaderamente a uno le deja siempre con una cantidad de incertidumbres como él manifiesta a lo largo de toda su exposición. Todos los estudios que se han hecho a lo largo de los años, desde la electricidad, los rayos X, los ultrasonidos como se ha hablado, las radiaciones ionizantes y luego los factores ambientales en general. Creo que quizá lo que queda de todo lo que ha dicho, además de la edad como un factor verdaderamente importante, y el tabaco como muy bien ha puesto en una gráfica

en blanco y negro, preciosa porque tiene el sabor de aquello que se sabía de hace muchos años y que ahora se reverdece, es, que seguramente los factores ambientales que no conocemos todavía, nos están sorprendiendo en día a día. A pesar de todo, y ese comentario que ha hecho el Prof. Eduardo Díaz-Rubio sobre ese trabajo aparecido en el día de ayer, estamos continuamente viendo en revistas científicas las dudas sobre determinadas radiaciones y que yo creo que seguramente en un futuro nos darán sorpresas porque seguramente no será una sola, sino será la conjunción de varias las que haga que se produzcan las mutaciones. Él ha hablado evidentemente, fundamentalmente del cromosoma, y yo quiero recordarles a ustedes que el jueves, dentro de dos días, va a haber aquí una Sesión que modera él, que coordina él, sobre el genoma humano, que yo creo que está todo esto muy interrelacionado y seguramente será una Sesión con grandes aportaciones puesto que además se celebra del X aniversario del proyecto Genoma Humano. De manera que Dr. García Sagredo de nuevo, felicitación por haber traído este tema tan interesante, por la promesa de este tema que nos va a traer en relación con la polución, que seguramente lo será también y también sobre el acto que se va a celebrar aquí pasado mañana.

Al Dr. Tejerizo agradecerle de nuevo su presencia aquí, ha traído un tema que yo creo que no porque haya sido muy debatido y muy reflexionado por todos deja de ser actual. Estoy convencido de que si todos los que estamos aquí tuviéramos que hablar de lo que él ha hablado seguramente todos tendríamos nuestras ideas y nuestras propias reflexiones basándonos en la experiencia que hemos tenido a lo largo de la vida. El Dr. Tejerizo que como ha dicho el Prof. Clavero, además de un gran médico, es un gran novelista y un gran ensayista, esta tarde me ha regalado un libro, lo tienen ustedes aquí, que se llama «El cine negro como reflejo del alma humana». Eso que no tiene química que decía el Prof. Seoane, es decir que es una persona, que decía el Prof. Escudero, se levanta escribiendo y se acuesta escribiendo, es un hombre que le encanta escribir y le encanta reflexionar, y ahora ha hecho una reflexión que muy interesante sobre el concepto de enfermo, el concepto de estar enfermo al final o el concepto de sentirse enfermo, con algunas intervenciones como la de Dr. Martínez-Fornés, en el cual hay algún aspecto en el que no estoy de acuerdo porque no creo que todos los pacientes que no sean orgánicos son hipocondríacos sino que hoy sabemos

que hay patología funcional muy diferente de la que se hablaba en la época de Von Bergmann, sino que hay neurotransmisores que están alterados y que producen unas patologías que hacen a uno sentirse enfermo o estar enfermo y que sin embargo no podemos documentarlo de ninguna forma. Pero en cualquier caso el sentimiento es el mismo. Yo creo que Dr. Tejerizo ha hecho una reflexión sobre algo que es muy interesante y muy importante, que es el espacio, es decir en el momento en que ocurre la enfermedad, según el tipo de enfermedad como él también ha matizado, no es lo mismo una enfermedad banal que una enfermedad sustancial en la vida, que rompe la vida de una persona. Pienso que eso es un concepto bastante interesante, el del tiempo, y obviamente diferenciar muy bien, como también ha hecho Dr. Martínez-Fornés remitiendo lo que ha dicho Dr. Tejerizo, entre el sentirse enfermo y estar enfermo, que son dos cosas que no tienen nada que ver. Por ejemplo un paciente hipertenso que está bien regulado con su tratamiento seguramente no se siente enfermo y sin embargo tiene una enfermedad que puede ser grave y que puede tener unas complicaciones muy importantes, y otros con una enfermedad banal pueden sentirse enfermos y vivir en esa desesperanza a la cual también ha hecho referencia el Dr. Tejerizo. Yo me quedaría con dos palabras de tu discurso Dr. Tejerizo, una sería el tiempo en el espacio y además también la esperanza como un elemento para que la persona que está enferma pueda seguir viviendo. Muchísimas gracias a todos, se levanta la Sesión.

XXIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 29 DE NOVIEMBRE DE 2011

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

**EPIDEMIA DE *SERRATIA MARCESCENS* EN UNA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
DE UN HOSPITAL TERCIARIO. ESTUDIO
MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES DE RIESGO A
TRAVÉS DE UN DISEÑO DE CASOS Y CONTROLES**

***EPIDEMIC OF SERRATIA MARCESCENS IN A
TERTIARY NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT:
MULTIVARIATE ANALYSIS OF RISK FACTORS IN
A CASE-CONTROL STUDY***

Por el Ilmo. Sr. D. RAFAEL HERRUZO CABRERA

Académico Correspondiente

Resumen

Se estudió una epidemia de *Serratia marcescens* en una UCIN de un hospital terciario, evaluando la infección o colonización por este microorganismo. En un periodo de 14 meses se infectaron 26 neonatos con *Serratia* (bacteriemia o bronconeumonía) que fueron idénticas por PFGE, aunque su antibiotipo varió con el tiempo. No se encontraron reservorios ambientales. Se realizó un estudio de casos y controles anidados en la cohorte y se evidenciaron los siguientes factores de riesgo para infección: estancia más de 1 mes, ventilación mecánica y anemia.

Abstract

An epidemic of *Serratia marcescens* was studied in a neonatal intensive care unit in a tertiary hospital by evaluating both infections and coloniza-

tions by this microorganism. Over a 14-month period, 26 infants were infected with *S. marcescens* (bacteriemias or bronchopneumonias). All the *S. marcescens* isolates studied by PFGE were identical, although their antimicrobial resistance varied. No environmental reservoirs were found. In the concurrent case-control study, the risk factors for infection were stay of more than 1 month, mechanical ventilation and anemia.

INTRODUCCIÓN

Las UCIs de neonatos tienen unas tasas más altas de infección nosocomial que las UCI pediátricas o de adultos (1, 2). Los microorganismos Gram negativos como *Serratia* los pueden adquirir por vía materna (vertical) u horizontal (manos de personal sanitario, productos contaminados como laringoscopios, jabones, etc.) (1, 2, 3, 4) y, debido a que en esos pacientes todavía no se ha establecido bien la microbiota intestinal, las colonizaciones suelen ser prolongadas, sobre todo en aquellos niños que tienen bajo peso o enfermedades graves, lo que les obliga a estancias hospitalarias prolongadas e instrumentaciones como terapia respiratoria, cateterización venosa central, etc. (1, 2, 5, 6). Además, la mayor parte reciben terapia antimicrobiana empírica y, dependiendo de la utilizada, se pueden seleccionar unos microorganismos u otros. Por ejemplo, la terapia empírica con cefalosporinas puede seleccionar *Serratia*, aunque normalmente éste no es un microorganismo de la microbiota del neonato (1).

Pero encontrar diferentes neonatos infectados o colonizados por *Serratia* en un periodo concreto de tiempo no basta para concluir que existe una epidemia, y el antibiograma no es fiable. Por ello se debe determinar la similitud de microorganismos por métodos fiables como ribotipia, electroforesis en gel y campos pulsados (PFGE), etc. (1, 2, 7-9).

Cuando se comprueba que existe un brote de infecciones por un microorganismo concreto, se suelen realizar estudios de colonización de los niños ingresados en ese tiempo y se alcanzan porcentajes altos (2, 9-12), por ejemplo 30-50-70%, ya que las infecciones son solo la punta del iceberg de la implantación de un microorganismo en la microbiota neonatal de una UCI. Pero si queremos evitar epidemias tendremos que detectar precozmente la transmisión cruzada entre los enfermos de una zona, aunque todavía no se hayan producido infecciones. Por ello creemos que es muy útil disponer de un sistema de monitorización de la microbiota de los neonatos en UCI.

En este trabajo describimos una epidemia de *Serratia marcescens* y las medidas de control tomadas, tanto en niños con infección como con colonización por este microorganismo, y, después, estudiamos los factores de riesgo para ser colonizado o infectado por *Serratia marcescens*, utilizando un estudio de casos y controles anidados en una cohorte, (2, 13).

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestra UCIN es de un hospital de tercer nivel (HU La Paz) y tiene 14 camas y en ella se trata un amplio espectro de problemas médicos y quirúrgicos.

Medidas tomadas durante la epidemia

1) Definiciones: Se consideró caso de *Serratia marcescens* a un neonato en el que se aislase este microorganismo de cualquier muestra clínica o epidemiológica (infección o colonización). La frecuencia de infección se midió como porcentaje de casos incidentes y prevalentes por mes.

2) Una vez por semana (y dos veces en los momentos de epidemia más intensa) se tomaban muestras de faringe, recto, puerta de entrada de catéter y sus conexiones, así como agua de las incubadoras. Estas muestras se estudiaban en el Servicio de Medicina Preventiva. Si el niño presentaba alguna sintomatología que indicase infección, también se tomaban muestras de orina, sangre, lavado broncoalveolar, etc. que se analizaban en el Servicio de Microbiología. Desde ambos Servicios se comunicaba con urgencia cualquier aislamiento de *Serratia*, para tomar las medidas oportunas, tratando las infecciones (según antibiograma) e insistiendo en las precauciones de contacto, para evitar la difusión del microorganismo. El diagnóstico de cada infección se realizó por el equipo médico de UCIN. Así hemos diferenciado entre colonización e infección por *Serratia marcescens*.

3) Educación sanitaria de personal sanitario, insistiendo en la utilización de la solución alcohólica con emolientes de la que se disponía en el hospital (Alco-aloe®) habiendo comprobado, in vitro sobre portagérmenes de piel (14), su eficacia para destruir esta *Se-*

rratia en 30 segundos. Se escribieron protocolos de utilización de esta solución alcohólica y se realizaron chequeos, al azar, de manos de este personal sanitario, informando individualmente del resultado y luego en sesiones informativas generales (sin dar nombres asociados a resultados)

4) Sesiones informativas a los padres y personal sanitario, explicando la evolución de la epidemia y medidas tomadas en cada momento.

5) Se estudiaron posibles orígenes ambientales de esta *Serratia* durante el comienzo de la epidemia: superficies, desinfectantes, soluciones oculares, etc que pudieran estar relacionados con la epidemia. También se ha estudiado, una vez por mes, muestras de leche que traían a los niños desde el Servicio de Dietética y muestras de los grifos de agua de la UCIN.

6) Otras medidas utilizadas para interrumpir la cadena epidemiológica han sido: sustituir la limpieza de superficies realizada con amonios cuaternarios, por hipoclorito de sodio, 1000 mg/L, en superficies resistentes a este producto y en las que eran sensibles, se utilizó alcohol de 70°.

Sin embargo, todas estas medidas no fueron suficientes, por lo que después de 4 meses con aumento constante del número de casos, se les añadió una más: separación de los niños con *Serratia marcescens* del resto (aislamiento en cohorte), para ser tratados por personal sanitario diferente. El neonato perteneciente a esta cohorte ya no se reintegraba con el resto de niños sin *Serratia* hasta que pudiese ser trasladado a su hogar o a hospitalización no-intensiva.

Durante la epidemia se tomaron al azar aislados de *Serratia marcescens* y se enviaron al Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda (Madrid), para ser tipados por medio de PFGE, valorando si se trataba de una o varias cepas de *Serratia marcescens* que habían coincidido en el tiempo.

Una vez que se terminó la epidemia, se diseñó un estudio de casos y controles para valorar los factores de riesgo de infección y colonización. Todos los neonatos en los que se aisló *Serratia marcescens*, independientemente de la sintomatología, se consideraron «casos». El grupo de controles se eligió a partir de los neonatos que estuvieron ingresados y tenían estudios de colonización microbiana, pero en los que no se aisló *Serratia* en ningún momento de su estancia. Se eligieron controles concurrentes, es decir el control más próximo en el tiempo a cada caso (siempre que tuviese estancia

mayor de 3 días y screening de colonización negativo a este microorganismo).

Método Estadístico: De las historias clínicas de los neonatos casos y controles se tomaron diferentes variables que se introdujeron en SPSS-10, para el análisis bi (ANOVA para variables cuantitativas y chi cuadrado para cualitativas) y multivariante (regresión logística no condicional)

Resultados

La epidemia comenzó en el mes de octubre de 2006, con 4 casos infectados por *Serratia marcescens* (3 septicemias y una bronconeumonía). Se organizó un estudio de prevalencia de contaminación de manos en el que participaron 25 enfermeras, médicos y fisioterapeutas (improntas de dedos) que solo permitió la detección de *Serratia* en uno de ellos, pero además evidenció que existían fallos en la higienización de manos con soluciones alcohólicas, al aislarse una media de más de 100 ufc en los dedos pulgar e índice, de las cuales hasta un 20% eran microorganismos potencialmente patógenos (E coli, Enterobacter, S aureus). También se estudiaron 65 muestras procedentes de soluciones que se aplicaban desde los recipientes a más de un niño (ejemplo, soluciones oftálmicas) o de superficies (incubadoras, bombas de alimentación parenteral, respirador, etc.) pero en ninguna se logró aislar enterobacterias. Algo semejante ocurrió con la leche procedente del Servicio de Dietética.

Inicialmente existió un descenso de *Serratia* en las dos medidas de frecuencia durante noviembre, para ascender en los 3 meses siguientes a pesar de las medidas tomadas (descritas en Material y Métodos con los números 1-6). Esto nos llevó a una medida suplementaria: aislamiento en cohorte que favoreció el descenso de la incidencia y más lentamente de la prevalencia, dado que los niños tenían una estancia larga en la UCIN. En julio y agosto solo hubo dos casos de septicemia por este microorganismo, con una prevalencia cercana al 10%, dato que disminuyó a la mitad en septiembre, con lo que podíamos dar por finalizada la epidemia, pero en octubre hubo unos nuevos casos de colonización por este microorganismo y en noviembre incluso uno de ellos sufrió septicemia, por lo que prolongaron las medidas hasta el mes de enero de 2008. Desde entonces no se han detectado frecuencias de colonización por *Serratia*

mayores de 2-3% mensual, que es lo esperado en esta UCIN, y se tratan de forma convencional los pocos casos que han surgido con este tipo de microorganismos.

Los niños infectados en esta epidemia han sido 26 (20 septicemias, 3 bronconeumonias y 3 que tuvieron septicemia + bronconeumonía). De los anteriores 2 murieron «con» o «a consecuencia» de la infección por *Serratia*. Esta mortalidad es semejante a la que se ha constatado en niños sin *Serratia*.

Se puede estimar la evolución del número de infectados (bacteriemia o bronconeumonía) en un mes a partir de una ecuación lineal múltiple, con dos variables: N° infectados = $1,11 + (0,1 \times n^{\circ}$ colonizados ese mes) - 1,05 (cohorte: 1=sí; 0=no).

Esta ecuación lineal alcanza una R^2 de 0,535 y $p < 0,01$. Si sustituimos el número de colonizados ese mes por los del mes anterior, la ecuación se modifica muy poco y el R^2 es de 0,53 con $p = 0,016$. Con esta ecuación se puede comprobar que si no se realiza el aislamiento en cohorte, se encontraría al menos un caso más de infección cada mes.

Una muestra de 16 *Serratias* se enviaron al Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda, para ser tipadas por PFGE. En todos los casos las *Serratias* fueron idénticas, lo que indicaba persistencia del microorganismo, a pesar de estar reduciéndose su resistencia antibiótica, por disminuir la presión selectiva de los antibióticos a los que eran resistentes. En los 2-3 primeros meses de la epidemia las *Serratias* eran resistentes a gentamicina-tobramicina (a veces ampicilina y cefalosporinas de tercera generación), entre abril-junio eran resistentes a tobramicina y en el periodo final, solo tenían resistencia natural (colimicina y cefalosporinas de primera generación)

Para el estudio de casos y controles se obtuvieron 96 niños con *Serratia* (26 infectados y el resto colonizados) y otros 96 sin este microorganismo (controles concurrentes). Se aprecia asociación del aislamiento de este microorganismo a neonatos que tuvieron previamente a la detección de *Serratia* alguno de los siguientes factores: prematuridad, distres respiratorio, malformación, hiperglucemia e instrumentaciones (ventilación mecánica, catéter venoso central, nutrición parenteral, etc), corioamnionitis, anemia. El OR más alto para tener *Serratia* ha correspondido a la hiperglucemia (OR= 2,9). Las variables cuantitativas siguientes también se han asociado a niños con *Serratia*: estancia (casi el triple en los casos), menor edad

gestacional (3 semanas menos), Apgar 1 y 5 minutos (aproximadamente un punto menos en los casos que en los controles) y menor peso al nacer (casi 1 Kg).

Si estudiamos los 26 enfermos que tuvieron infección por este microorganismo respecto de los que solo estuvieron colonizados por *Serratia marcescens* comprobamos que aparecen como factores de riesgo de infección los colonizados del sexo varón, con catéter venoso central o nutrición parenteral.

Algunas de las variables cuantitativas que diferenciaban los casos de los controles también varían entre colonizados e infectados por *Serratia*: estancia (un mes de diferencia), Apgar 1 minuto (un punto más los colonizados que los infectados) y peso al nacer (aproximadamente 200 g menos), pero ya no aparecen como significativas la edad gestacional y Apgar 5 minutos.

El estudio multivariante por regresión logística múltiple, al controlar los diversos factores de confusión respecto de los factores de riesgo, reduce estos a solo 3 para «haber tenido *Serratia*» (caso): ventilación mecánica (OR 2,65 lim_{95} 1,1-6,1), anemia (OR 1,7 lim_{95} 0,9 -3,4) y estancia mayor de un mes (OR 4,4 lim_{95} 2,2-8,8), mientras que «estar infectado por *Serratia*» se asoció a sexo varón (OR 2,2 lim_{95} 0,9-5,9), puntuación Apgar de 1 minuto (OR 0,75 lim_{95} 0,6-0,94) y estancia mayor de un mes (OR 10 lim_{95} 2,2-45,2).

Discusión

Los factores de riesgo de infección nosocomial en NICU suelen ser el bajo peso al nacer, la estancia hospitalaria prolongada y sufrir instrumentaciones (12), pero a su vez estos también son factores asociados a colonización por los microorganismos que después originarán las infecciones nosocomiales. En diferentes estudios sobre *Serratia* se ha visto que por cada infectado había varios colonizados por ese microorganismo, por ejemplo, 6-12 colonizados (9,10), pero ese número puede reducirse a solo dos (10), lo que indicaría mayor poder patógeno de la cepa colonizante o disminución en las defensas de los neonatos. Por otra parte, aunque en algunos estudios se han evidenciado posibles fuentes ambientales de *Serratia* (2), la mayoría no se acaban de conocer, y solo se sabe que se produce por transmisión horizontal sobre todo debido a déficit en la higienización de manos (9, 14).

En el primer mes de nuestro estudio no pudimos evidenciar una fuente ambiental de *Serratia*, pero si un problema en la higienización de manos, lo que pudo explicar el comienzo del brote a partir de alguno de los cuatro niños inicialmente infectados. A pesar de las comunicaciones al personal sanitario de los resultados de la monitorización continua de portadores de *Serratia* en NICU y de la educación sanitaria efectuada, el brote continuó, (aunque remitió algo inicialmente, para extenderse a partir de los tres meses, coincidiendo con rotaciones del personal sanitario por vacaciones, aumento del número de niños ingresados, etc, hasta que se logró separar a los niños colonizados o infectados del resto, coincidiendo con lo descrito por Maragakis (11).

Esto produjo alteraciones en el sistema de ingresos en NICU, pero se demostró pronto como eficaz, descendiendo el número de portadores en tan solo 15 días. Tras comunicar el resultado, se mantuvo esta política de separación de las incubadoras, aunque no siempre fue posible que (además) se atendiesen los niños con *Serratia* por personal sanitario diferente, máxime en el turno de noche. A pesar de lo anterior, el número de colonizados e infectados descendió mucho, como se demuestra con el cálculo de la ecuación que antes de la segregación se infectaba uno de cada 5 colonizados y después, uno de cada 10

Por otra parte, gracias a la monitorización continua de la colonización por microorganismos potencialmente patógenos en NICU, se pudo apreciar el cambio en el antibiotipo de las *Serratias*, evolucionando a microorganismos cada vez más sensibles, por la restricción en el uso de los antibióticos a los que eran resistentes, hasta quedarse solo con la resistencia natural. Sin embargo, se trataba de la misma *Serratia*, según los resultados de la tipia microbiana.

Cuando empiezan a detectarse infecciones no es extraño que exista un alto porcentaje de niños colonizados, por ejemplo el 30-50% o incluso más (11, 12), y estos a su vez contaminen las superficies, líquidos, jabones, etc. de la NICU. Pero esto no quiere decir que los factores ambientales sean la causa de la epidemia sino que representan solo una consecuencia de la contaminación de los neonatos y del personal sanitario (11, 12), pero también colaboran en el mantenimiento de la epidemia.

Las variables con mayor OR que se han asociado a la infección o colonización por *Serratia* se explican, como en otros estudios (5,11, 13, 14) por la mayor manipulación y gravedad de estos niños. La

estancia mayor de un mes se asoció con niños de muy bajo peso al nacer y tener alguna alteración añadida, máxime cuando también tienen ventilación mecánica que multiplicaban por 10-12 el riesgo de colonización o de infección por *Serratia marcescens*. Esta mayor manipulación determinaba que, a pesar de las precauciones de contacto (indicadas y recordadas en los informes semanales de colonización para cada niño), se pudiese extender el microorganismo epidémico a nuevos enfermos.

Pero, junto con las variables antes descritas, se han obtenido otras, de menor cuantía, tras controlar los diferentes factores de confusión o de riesgo, por regresión logística: anemia (OR 1,7) para colonización y para infección, el sexo varón (OR 2,2) y una variable protectora, que es la puntuación Apgar al primer minuto, con OR de 0,75 (a mayor puntuación, menor riesgo). Estas variables, están asociadas a las clásicamente descritas como el bajo peso al nacer, gestación menor de 30 semanas, etc., pero tienen mayor capacidad de predecir los casos, por lo que han permanecido en la ecuación de regresión logística en lugar de aquellas otras.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres.: J. Garcia-Caballero, J. Perez-Rodriguez, S. Alvarez, E. Burgos, L. Joigneau, J.J. de la Cruz, A. Vindel. A Gloria Martínez, enfermera de M. Preventiva. A las Técnicas de Laboratorio de Medicina Preventiva. A Médicos, enfermeras y Secretaria de UCIN.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALMUNEEF MA, BALTIMORE RS, FARREL PA, REAGAN-CIRINCIONE P, DEMBRY LM. Molecular typing demonstrating transmission of Gram negative rods in a neonatal intensive care unit in absence of a recognized epidemic. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 220-227.
2. FRIEDMAN ND, KOTSANAS D, BRETT J, BILLAH B, KORMAN TM. Investigation of an outbreak of *Serratia marcescens* in a neonatal unit via a case-control study and molecular typing. *Am J Infect Control* 2008; 36: 22-28.
3. ARCHIBALD LK, CORL A, SHAH B, SCHULTE M, ARDUINO MJ, AGUERO S *et al*. *Serratia marcescens* outbreak associated with extrinsic contamination of 1% chlorxylenol soap. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 704-709.

4. CULLEN MM, TRAIL A, ROBINSON M, KEANEY M, CHADWICK PR. *Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit prompting review of decontamination of laryngoscopes. *J Hosp Infect* 2005; 59: 68-70.
5. JONES BL, GORMAN LJ, SIMPSON J, CURRAN ET, MCNAMEE S, LUCAS C *et al.* An outbreak of *Serratia marcescens* in two intensive care units. *J Hosp Infect* 2000; 46: 314-319.
6. TAM ET, ARMENTI C, SUNENSHINE R, MONACO A, TAN C. An outbreak of *Serratia marcescens* bacteremia traced to contamination of intravenous magnesium sulphate solution. *Am J Infect Control* 2006; 34: 103-106
7. GILES M, HARWOOD H-M, GOSLING DA, HENNESSY D, PEARCE T, DALEY AJ. What is the best screening method to detect *Serratia marcescens* colonization during an outbreak in a neonatal intensive care nursery? *J Hosp Infect* 2006; 62: 349-352..
8. JANG TN, FUNG CP, YANG TL, SHEN SH, HUANG CS, LEE SH. Use of pulsed-field gel electrophoresis to investigate an outbreak of *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2001; 48:13-19.
9. FLEISCH F, ZIMMERMAN.BAER U, ZBINDEN R, BISCHOFF G, ARLETTAZ R, WALDVOGEL K, *et al.* Three consecutive outbreaks of *Serratia marcescens* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infec Dis* 2002; 34: 767-773.
10. SARVIKIVI E, LYYTIKÄINEN O, SALMENLINNA S, VUOPIO-VARKILA J, LUUKKAINEN P, TARKKA E *et al.* Clustering of *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 723-729.
11. MARAGAKIS LL, WINKLER A, TUCKER MG, COSGROVE SE, ROSS T, LAWSON E *et al.* Outbreak of multidrug-resistant *Serratia marcescens* infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 418-423.
12. MILISAVLJEVIC V, WU F, LARSON E, RUBENSTEIN D, ROSS B, DRUSIN L *et al.* Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* outbreaks in two neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp epidemiol* 2004; 25: 719-721.
13. BIZZARRO MJ, DEMBRY LM, BALTIMORE RS, GALLAGHER PG. Case-control analysis of endemic *Serratia marcescens* bacteremia in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Childhood* 2007; 92: F120- F126.
14. HERRUZO-CABRERA R, VIZCAINO-ALCAIDE MJ, FERNANDEZ-ACEÑERO MJ. Usefulness of an alcohol solution of N-duopropenide for the surgical antisepsis of the hands compared with handwashing with iodine-povidone and chlorhexidine: Clinical essay. *J Surg Res* 2000; 94: 6-12.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

Su muy documentada presentación cubre una importante área en Preventología y me sugiere dos breves cuestiones. En primer lugar

¿Es completamente nítida la separación entre pacientes colonizados e infectados, o existe un cierto número de casos intermedios o dudosos a efectos estadísticos? De otro lado, ¿cuál puede ser la explicación de que reaparezcan cepas sensibles después de un tiempo de tratamiento, cuando lo normal sería un enriquecimiento progresivo en microorganismos resistentes?

Prof. Calatayud Maldonado

Mi cordial enhorabuena por la exposición tan didáctica en contenido y forma. Aunque la diferencia en cuanto a los pacientes se refiere, es grande, puesto que yo me referiré a las UCIs de adultos, me ha llamado la atención que en una imagen ha mostrado que la larga estancia en la UCI, aumentaba el riesgo de infección. La pregunta es ¿Se contagian por vecindad y tiempo, favoreciendo esa infección, los pacientes que llevan mucho tiempo ingresados? En segundo lugar son muy interesantes las manifestaciones que ha hecho sobre los lavados de manos y la utilización del cepillo. Ya sabe que existe una importante controversia en este aspecto dentro del campo quirúrgico y los dermatólogos indican que no es necesario utilizar el cepillo. ¿Que opina Vd. al respecto? Muchas gracias. De nuevo mi felicitación y mi agradecimiento por lo mucho que he aprendido.

SUMARIOS DEL TOMO CCXXVIII

CUADERNO PRIMERO

Páginas

SOLEMNE SESIÓN INAUGURAL PARA LA APERTURA DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 18 DE ENERO DE 2011

Memoria de Secretaría 2011, por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás	4
Discurso inaugural, por el Prof. Juan Jiménez Collado	21
Homenaje por antigüedad académica al Prof. D. Joaquín Poch Broto	29

I SESIÓN CIENTÍFICA DÍA 25 DE ENERO DE 2011

«Biomarcadores en patología tumoral», por el Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras	35
Intervención del Prof. García Sagredo	46

II SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 1 DE FEBRERO DE 2011

«La célula gigante en los seudotumores maxilares», por el Excmo. Sr. D. Miguel Lucas Tomás	49
«Historia y poesía en el ocaso biológico de la mujer: menopausia y ancianidad», por el Ilmo. Sr. D. Julio Cruz y Hermida	69
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	81
Del Prof. Martínez-Fornés	82
Del Prof. Domínguez Carmona	83

IV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 15 DE FEBRERO DE 2011

«La enfermedad por reflujo gastroesofágico en la obesidad», por el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García	87
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	97
Del Dr. Óscar Valtueña Borque	97
«Tránsito esplenotorácico: una rara evolución de la hidatidosis», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín	101
Intervención del Prof. Suárez Fernández	121

V SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 22 DE FEBRERO DE 2011

«Estado de la Medicina 2011», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández	123
---	-----

CONFERENCIA PRONUNCIADA EL DÍA 13 DE ABRIL DE 2010

«Del etidronato y la calcitonina a la PTH (1-84) en la osteoporosis postmenopausica», por el Excmo. Sr. D. Luis Pablo Rodríguez Rodríguez	169
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	191
Del Prof. Tresguerres	192
Del Prof. Munuera	192
Del Prof. Eduardo Díaz-Rubio	193
Del Prof. García Sagredo	194
Del Prof. Serrano Ríos	195

CUADERNO SEGUNDO

Páginas

VI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 8 DE MARZO DE 2011

«Efemérides y aportaciones de la medicina española en México», por el Excmo. Sr. D. Juan del Rey Calero	205
Intervenciones:	
Del Prof. Pedro Sánchez	215
Del Prof. Miguel Lucas Tomás	216
«Queratoplastia lamelar anterior descemética (QLAD). Indicaciones, técnica quirúrgica y resultados, por la Ilma. Sra. D. ^a Marta Calatayud Pinuega ..	219
Intervenciones:	
Del Prof. García Sánchez	226
Del Prof. Seoane Prado	226
De la Prof. ^a Paricia Moya	226

VIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 22 DE MARZO DE 2011

«Generación de órganos bioartificiales. La córnea como modelo», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz y el Ilmo. Sr. D. Miguel Alaminos Mingorance	229
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho	238
Del Prof. García Sagredo	239

IX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE MARZO DE 2011

«El impacto social del contagio infeccioso de carácter epidémico o pan- démico. repercusión en la gestión sanitaria del área de la salud», por el Excmo. Sr. D. Guillermo Suárez Fernández	245
Intervenciones:	
Del Prof. Manuel Escudero	259
Del Prof. Rey Calero	260
Del Prof. Piedrola Angulo	261
Del Prof. José Manuel Pérez y García	262
«Reflexionando sobre el dolor», por el Ilmo. Sr. D. Migul Ángel Nalda Felipe	265
Intervenciones:	
Del Prof. Enrique Casado de Frías	275
Del Prof. Calatayud Maldonado	276
Del Prof. José Manuel Pérez y García	276
Del Prof. Óscar Valtueña Borque	277
Del Prof. López Timoneda	278

X SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 5 DE ABRIL DE 2011

«La unidad anatomofuncional “tálamo-corteza cerebral” en el estado de vigilia», por el Excmo. Sr. D. Fernando Reinoso Suárez	285
Intervenciones:	
Del Prof. Segovia de Arana	300
Del Prof. José Antonio Iriarte Ezcurdia	301

	<i>Páginas</i>
«¿Dónde comienza la enfermedad de Parkinson?», por el Prof. Dr. D. Juan José Zarranz Imirizaldu	303
Intervenciones:	
Del Prof. García Sagredo	312
Del Prof. Domínguez Carmona	313
XII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE MAYO DE 2011	
«Las neuronas espejo», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila ..	319
Intervención del Prof. Antonio Campos	331
«La clasificación segmentaria de las cardiopatías complejas o cómo la embriología simplificó el estudio de estas cardiopatías. Las morfologías de grandes arterias lado a lado», por el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández	333
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	353
Del Prof. García Sagredo	353
SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 10 DE MAYO DE 2011 EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. SANTIAGO TAMAMES ESCOBAR	
«Discurso de precepto», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín .	357
Intervenciones:	
Del Prof. Cruz y Hermida	376
Del Prof. Castillo Ojugas	379
Del Prof. Reinoso Suárez	380
Del Prof. Vázquez de Quevedo	381
Del Prof. Sánchez García	381
Del Prof. Martínez-Fornés	382
Del Prof. Lucas Tomás	383
Prof. Valtueña Borque	384

CUADERNO TERCERO

Páginas

XIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 17 DE MAYO DE 2011

«Efecto del pretratamiento con melatonina en la lesión oxidativa e inflamatoria causada por isquemia/repercusión hepática en ratas Zucker, por el Excmo. Sr. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández	391
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	415
Del Prof. García-Sancho Martín	416
Del Prof. Blázquez	416

XIV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 24 DE MAYO DE 2011

«El remodelado eléctrico en la fibrilación auricular: diferencias inter-auriculares», por el Excmo. Sr. D. Juan Tamargo Menéndez	419
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	434
Del Prof. Berrazueta	435

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 31 DE MAYO DE 2011

«Rodríguez Lafora y la Academia», por el Excmo. Sr. D. Luis Sánchez Granjel	439
Intervención del Prof. Santiago Martínez-Fornés	452
«Células tumorales circulantes (CTC): un nuevo marcador de eficacia en el tratamiento quimioterápico del cáncer colorrectal metastásico», por el Excmo. Sr. D. Eduardo Díaz-Rubio García	455
Intervenciones:	
Del Prof. Félix Pérez Pérez	469
Del Prof. Seoane Prado	470
Del Prof. García-Sancho	470
Del Prof. Blázquez	470
Del Prof. García Sagredo	471
Del Prof. Óscar Valtueña Borque	471
Del Prof. Julio Mayol	472

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE JUNIO DE 2011

«La vitamina D. ¿Un fármaco maravilloso?», por el Excmo. Sr. D. Enrique Casado de Frías	479
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	493
Del Prof. Pérez Pérez	494
Del Prof. Vila Rubia	494
Del Prof. Enrique Blázquez Fernández	494
Del Prof. Alonso Fernández	495
Del Prof. Óscar Valtueña	496
«La reutilización de aguas residuales», por el Excmo. Sr. D. Francisco González de Posada	497
Intervenciones:	
De la Prof. ^a San Martín Bacaicoa	518
Del Prof. Guillermo Suárez Fernández	519

SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE TÍTULOS Y MEDALLAS DE ACADÉMICOS
CORRESPONDIENTES.—DÍA 21 DE JUNIO DE 2011

Palabras de bienvenida a los nuevos Académicos Correspondientes, por el Excmo. Sr. D. Manuel Escudero Fernández	524
Palabras en nombre de los nuevos Académicos Correspondientes, por el Ilmo. Sr. D. Javier Sanz Serrulla	530
Palabras finales del Sr. Presidente, Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García	533

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE OCTUBRE DE 2011

«Nueva cirugía de las anomalías renales complicadas», por el Excmo. Sr. D. José María Gil-Vernet Vila	539
«Morfogénesis y anatomía clínica de las fisuras petrotimpánica y petro- escamosa», por el Ilmo. Sr. D. José F. Rodríguez Vázquez	555

CUADERNO CUARTO

Páginas

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 18 DE OCTUBRE DE 2011

«Las causas de la depresión», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández	575
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila	595
Del Prof. Segovia de Arana	595
Del Prof. Cruz y Hermida	595
«Perfilando los límites de la supervivencia en el tratamiento craneoencefálico grave», por el Ilmo. Sr. D. Gregorio Rodríguez Boto	599
Intervención del Prof. Seoane Prado	623

XIX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 25 DE OCTUBRE DE 2011

«El origen remoto de las enfermedades metabólicas (obesidad-diabetes mellitus): fenotipo ahorrador versus genotipo ahorrador», por el Excmo. Sr. D. Manuel Serrano Ríos	627
Intervenciones:	
Del Prof. Alonso Fernández	648
Del Prof. Rey Calero	648
Del Prof. Pérez Pérez	649
Del Prof. Rodríguez Villanueva	650
Del Prof. Santiago Martínez-Fornes	650
«Hormonas, política y deporte en la República Democrática Alemana (1949-1989)», por el Ilmo. Sr. D. Manuel Vitoria Ortiz.....	651

XX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 8 DE NOVIEMBRE DE 2011

«Cirugía robótica en Ginecología: ¿Es el futuro?», por el Excmo. Sr. D. Jesús Coronado Martín	679
Intervenciones:	
Del Prof. Escudero Fernández	692
Del Prof. García-Sancho	693
Del Prof. Seoane	694

XXI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 15 DE NOVIEMBRE DE 2011

«Importancia de los márgenes tumorales en cirugía oncológica», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Sierra García	695
--	-----

XXII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 22 DE NOVIEMBRE DE 2011

«Biomarcadores citogenéticos como indicadores de la salud», por el Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo	705
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero Núñez	719
Del Prof. Seoane Prado	719
Del Prof. Calatayud Maldonado	720
Del Dr. Valtueña Borque	721
«El enfermo como concepto», por el Ilmo. Sr. D. Luis Carlos Tejerizo López	723

	<u>Páginas</u>
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero Núñez	734
Del Prof. Martínez-Fornes	734
XXIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 29 DE NOVIEMBRE DE 2011	
«Epidemia de <i>Serratia marcescens</i> en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital terciario. Estudio multivariante de los factores de riesgo a través de un diseño de casos y controles», por el Ilmo. Sr. D. Rafael Herruzo Cabrera	739
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	748
Del Prof. Calatayud Maldonado	749



Administración:

Real Academia Nacional de Medicina

Calle Arrieta, 12 - 28013 Madrid

España



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN

www: ranm.es
e-mail: secretaria@ranm.es
biblioteca@ranm.es