

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2012 - TOMO CXXIX
CUADERNO SEGUNDO
SESIONES CIENTÍFICAS
SESIÓN DE CLAUSURA



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

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2012

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

FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS EN
LA RADIOTERAPIA DEL CÁNCER

DOSE FRACTIONATION IN CANCER RADIOTHERAPY

Por el Excmo. Sr. D. VICENTE PEDRAZA MURIEL

Académico de Número

Resumen

La investigación radiobiológica ha incrementado el campo de aplicaciones de la radioterapia en el tratamiento del cáncer. El análisis de los efectos biológicos radioinducidos sobre los tumores (T) y los tejidos normales (TN) ha mostrado que: 1) el daño inducido sobre los TN mantiene una relación directa con la dosis por fracción e inversa con el cociente α/β ; 2) el máximo efecto diferencial sobre el binomio T/TN se produce utilizando bajas dosis por fracción y corto tiempo de irradiación. Una excepción a esta regla la representan los T con cociente α/β inferior al del TN irradiado en los cuáles el tratamiento con altas dosis por fracción eleva el control tumoral y reduce las complicaciones tardías.

Abstract

Radiobiological research have enlarged the field of applications of radiotherapy in cancer treatment. The study of the biological effects of radiation on tumours (T) and normal tissues (NT) has showed that: 1) damage to NT is related directly with dose per fraction and inversely with the α/β ratio; 2) the maximum differential effect of irradiation between T and NT is obtained when lower doses per fraction and shorter time periods are used. One exception to this rule is given by T whose α/β ratio is lesser than that of NT. In these T

treatment with high doses per fraction does increase tumour control and reduce late complications.

1. INTRODUCCIÓN

Durante décadas, los métodos de irradiación utilizados en la radioterapia del cáncer estuvieron basados en nociones empíricas. En 1960, Baclesse¹ administraba, en París, dosis de radiación del orden de 70-80 Gy dados en 7-8 semanas con el fraccionamiento 5 x 2 Gy / semana. Mientras tanto, Paterson², en Manchester, utilizaba una aproximación terapéutica distinta: 54 Gy de dosis total administrados en 3 semanas con el fraccionamiento 5 x 3.6 Gy / semana. Los principios biológicos subyacentes a uno y otro esquema terapéutico son, hoy día, bien conocidos: i) el prolongado periodo de tiempo utilizado en el método de París permite el desarrollo de la proliferación celular en los tejidos normales de respuesta aguda y reduce a niveles aceptables la toxicidad radioinducida; ii) el esquema de irradiación utilizado en Manchester está basado en la hipótesis de un acusado grado de proliferación tumoral que debe evitarse acortando el tiempo de irradiación.

A partir de 1970, la investigación radiobiológica experimentó un desarrollo considerable. El conocimiento de los mecanismos de respuesta celular a la radiación mejoró de manera notable y, según Fletcher³, se fueron estableciendo desde entonces relaciones cada vez más estrechas entre principios básicos y observaciones clínicas. Las diferencias en la respuesta a la radiación de los tejidos normales de respuesta aguda y lenta se descubrieron inicialmente por Withers y cols⁴ y, de acuerdo con lo establecido por Fowler⁵, los mecanismos biológicos relacionados con el tiempo de irradiación, la regeneración tumoral y la dosis por fracción estaban ya bien establecidos en 1989. En el presente análisis se analiza la influencia que ejercen los parámetros dosis por fracción y tiempo de irradiación en el efecto final producido sobre los tumores malignos y tejidos normales por diferentes regímenes de irradiación utilizados en el tratamiento del cáncer.

2. RELACIÓN DOSIS-SUPERVIVENCIA / COCIENTE α/β

De acuerdo con el modelo lineal-cuadrático, la fracción de supervivencia celular post-irradiación (SF) viene dada por la relación⁶⁻⁹:

$$SF = e^{-n} = e^{-(\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2)} \quad (1)$$

- $n = \alpha \cdot D + \beta \cdot D^2$ = número de lesiones letales radioinducidas
 D = dosis de radiación administrada
 α - β = coeficientes dosis-efecto de lesión letal por impacto único (α) y acumulación de lesiones subletales (β)
 α/β = capacidad de reparación del sistema celular (tumor o tejido sano) irradiado / dosis para la cuál los efectos de α y β son iguales.

En la ecuación anterior, el componente lineal ($\alpha \cdot D$) de la curva de supervivencia -constante con la dosis- fue ignorado durante muchos años. En 1973, Dutreix y cols¹⁰ descubrieron su importancia en esquemas de irradiación de baja dosis por fracción (2 Gy). En la actualidad, se considera imposible conseguir el control tumoral por radiación sin el componente "single hit" de lesión letal directa. Un parámetro especialmente importante de la curva de supervivencia es el cociente α/β , cuyos valores varían ampliamente entre tumores malignos y tejidos normales (Tabla 1).

Tabla 1. Valores del cociente α/β en tumores malignos y tejidos normales

	Cociente α/β
• Tejidos normales de respuesta aguda	~ 10 Gy
• Tejidos normales de respuesta lenta	~ 3 Gy
• Tumores humanos proliferativos (Ca epidermoide)	10 - 25 Gy
• Tumores humanos de lenta cinética (Ca próstata / Melanoma / Rabdomyosarcoma)	< 3 Gy

3. RESPUESTA A LA RADIATION

La respuesta a la radiación de los tumores malignos y tejidos normales proliferativos (responsables de las reacciones agudas) difiere sustancialmente de la de los tejidos normales de respuesta lenta (responsables de las complicaciones). El mecanismo de lesión celular está regulado en los primeros por el coeficiente α mientras que en los segundos predomina el mecanismo de lesión regulado por el coeficiente β . Debido a que el daño producido por este último es parcialmente reparable, cuando un tumor maligno y un tejido de lenta respuesta se irradian con bajas dosis por fracción (2 Gy) el efecto radioinducido es mayor en el tumor que en el tejido sano. Esta diferencia, que se amplía considerablemente con el fraccionamiento de la dosis administrada (30-35 veces en un programa de

60-70 Gy / 6-7 semanas / 5 x 2 Gy semana), es el principal mecanismo en virtud del cuál puede conseguirse el control tumoral sin daño excesivo para los tejidos normales de respuesta lenta^{9,12}. En efecto, si las fracciones de supervivencia de un tumor y tejido sano irradiados fuesen del orden de $SF_T = 0.50$ y $SF_{TS} = 0.52$, respectivamente, tras la administración de una dosis de 2 Gy, la diferencia entre ellas alcanzaría un valor de $0.02^{30} = 10^{-5}$ tras la irradiación con un esquema terapéutico de 60 Gy (30 fracciones de 2 Gy).

3.1 Tejidos normales

La irradiación afecta en forma diversa a la función de numerosos tejidos corporales. En los tejidos proliferativos (piel, mucosa orofaríngea, epitelio intestinal, médula ósea, epitelio de los tubos seminíferos) el deterioro funcional deriva del efecto de la radiación sobre las células basales (“stem”) de los mismos. En los tejidos no proliferativos (sistema nervioso central y periférico, hígado, pulmón, riñones, tejido conjuntivo, vasos sanguíneos) la pérdida de la función procede de la disminución del número de células diferenciadas que integran su estructura. La expresión clínica del efecto de la radiación es precoz o “aguda” en los tejidos proliferativos (días o semanas después de la irradiación) y “lenta” o retrasada en el tiempo en los tejidos no proliferativos (meses tras la irradiación). De aquí la denominación de tejidos normales de respuesta aguda o lenta de unos y otros. Los tumores malignos responden a la radiación de modo semejante a como lo hacen los tejidos normales de respuesta aguda^{12,13}.

Después de la irradiación, las células clonogénicas supervivientes de los tejidos de respuesta aguda experimentan un acusado proceso de regeneración. El fenómeno subyacente a esta respuesta es la disminución del grado de pérdida celular del tejido en cuestión. Por ejemplo, el tiempo de renovación de las células basales de la piel y de las mucosas, cuyo valor aproximado es del orden de 7-10 días, se acorta hasta 1-2 días al final de un programa de irradiación fraccionada de 60 Gy / 6 semanas. Por el contrario, las células “blanco” responsables del efecto de la radiación en los tejidos normales de respuesta lenta (fibroblastos, oligodendrocitos, células de Schwann, hepatocitos, neumocitos, células tubulares renales) no regeneran apreciablemente durante el tiempo de duración de un programa de irradiación fraccionada. En consecuencia, la regeneración celular, mecanismo compensador básico de la pérdida celular radioinducida, se retrasa de modo significativo en estos tejidos debido a su lenta cinética de renovación^{12,13}.

3.2 Tumores malignos

El comportamiento biológico de los tumores malignos es menos homogéneo que el de los tejidos normales. Hasta el momento, no existe evidencia experimental alguna que demuestre que los tumores malignos y los tejidos normales de respuesta aguda difieren en su capacidad regenerativa tras la inducción de daño no letal sobre los mismos, aunque se piensa que la hipoxia reduce esta capacidad en los primeros. No obstante, la radiosensibilización inducida por la “redistribución” y la “reoxigenación” tumoral es, por lo general, suficientemente elevada como para obtener una respuesta terapéuticamente útil si el tiempo de irradiación no es excesivo^{9,14}. Una característica peculiar de los tumores malignos es su crecimiento acelerado en respuesta al efecto citocida de la radiación. Ambos efectos, regresión y proliferación tumoral, son simultáneos y están fuertemente relacionados entre sí (la proliferación tumoral es máxima cuando el volumen tumoral es mínimo). La proliferación tumoral acelerada es, de hecho, el mecanismo fundamental en virtud del cuál la prolongación del tiempo de irradiación, tanto en la radioterapia exclusiva como en la irradiación postoperatoria, ejerce un efecto negativo sobre el control tumoral^{9,15-19}.

4. FRACCIONAMIENTO DE LA DOSIS EN RADIOTERAPIA

4.1 Alta dosis por fracción

Numerosos estudios, experimentales y clínicos, han demostrado que el empleo de altas dosis por fracción en la radioterapia del cáncer incrementa el número y severidad de las complicaciones radio-inducidas en los tejidos normales de respuesta lenta y reduce el efecto de la radiación sobre los tumores y tejidos normales de respuesta aguda. Esta disparidad se debe al diferente valor del cociente α/β de tales tejidos^{12,13,20}.

Consideremos, por ejemplo, el tratamiento de un carcinoma orofaríngeo localmente avanzado (estadío T2-T3) con un programa de irradiación fraccionada (dosis por fracción = 3 Gy) radiobiológicamente isoefectivo al esquema de irradiación standard utilizado para el tratamiento de dicho tumor (70 Gy / 7 semanas / 5 x 2 Gy semana). Aplicando la ecuación de isoefecto del modelo lineal-cuadrático tenemos:

$$D_1 (d_1 + \alpha/\beta) = D_2 (d_2 + \alpha/\beta) \text{ de donde } D_2 = D_1 (d_1 + \alpha/\beta) / (d_2 + \alpha/\beta)$$

D_2 = dosis total tratamiento propuesto

D_1 = dosis total tratamiento de referencia = 70 Gy

Dosis por fracción tratamiento de referencia = $d_1 = 2$ Gy

Dosis por fracción tratamiento propuesto = $d_2 = 3$ Gy

Cociente α/β tumor = 10 Gy

Cociente α/β tejido sano = 3 Gy

De acuerdo con los datos anteriores, la dosis de isoeffecto para el tejido normal de respuesta lenta vendría dada por :

$$D_2 = 70 (2 + 3) / (3 + 3) = 70 \times 0.83 = 58.1 \text{ Gy.}$$

Y la dosis de isoeffecto para el tumor sería igual a:

$$D_2 = 70 (2 + 10) / (3 + 10) = 70 \times 0.92 = 64.4 \text{ Gy}$$

En estas condiciones, si el objetivo del tratamiento propuesto fuese evitar un elevado porcentaje de complicaciones en el tejido normal de respuesta lenta la dosis total administrada a este tejido sería 58.1 Gy y el tumor recibiría una dosis igual al $0.83 / 0.92 = 0.90 = 90\%$ de la dosis total de isoeffecto del tratamiento de referencia. Por el contrario, si la intención del tratamiento fuese conseguir un porcentaje de control tumoral semejante con uno y otro tratamiento el esquema de irradiación con 3 Gy de dosis por fracción y una dosis tumor total de 64.4 Gy produciría un daño excesivo al tejido normal de respuesta lenta ($0.92 / 0.83 = 1.11 = + 11\%$).

En ambos casos, la razón terapéutica sería desfavorable: en el primer supuesto, el tumor recibiría un 10% menos de dosis y, en el segundo, el tejido sano recibiría un 11% más de daño. Esta es la razón por la cuál el uso de altas dosis por fracción en la radioterapia del cáncer es, por lo general, desaconsejable^{12,13,20}.

4.2 Dosis Biológica Efectiva (DBE)

Una de las consecuencias clínicas más relevantes del modelo lineal-cuadrático de supervivencia ha sido el hallazgo de una relación matemática entre dosis por fracción e isoeffecto en tumores y tejidos normales de respuesta aguda y lenta. En efecto, si llamamos E al efecto (número de lesiones letales) producido sobre un tumor o un

tejido normal irradiados con un esquema de irradiación basado en la administración de “n” fracciones de dosis “d”, la ecuación general de supervivencia queda modificada en la forma siguiente^{20,21}:

$$SF = e^{-E} = e^{-(\alpha \cdot d + \beta \cdot d^2) \cdot n} \text{ donde } E = -LSF = n \cdot d (\alpha + \beta \cdot d)$$

Dividiendo ahora los dos miembros de la ecuación por α queda finalmente:

$$E / \alpha = DBE = n \cdot d (1 + d / \alpha / \beta) \quad (2)$$

En esta ecuación, el cociente E/α se denomina “dosis biológica efectiva”, el factor en paréntesis se conoce bajo la denominación de “eficacia relativa” y el producto $n \cdot d$ es igual a la dosis total administrada en una situación clínica determinada. Por lo tanto, la ecuación (2) anterior adopta la siguiente forma::

$$DBE = \text{Dosis total} \times \text{Eficacia relativa}$$

La ecuación (2) demuestra claramente que el efecto biológico de un programa de irradiación fraccionada cualquiera es función de la dosis por fracción y del cociente α/β del tumor o tejido irradiado. El tiempo de irradiación no figura en esta ecuación. En los tejidos normales de respuesta lenta la proliferación celular es mínima o nula, razón por la cuál el tiempo de irradiación no ejerce efecto alguno en la respuesta a la radiación de tales tejidos. Ello explica que las prolongación de dicho parámetro (en orden a reducir las complicaciones de la radiación en los tejidos normales de respuesta lenta) no alcance el objetivo descrito y se asocie, además, con la disminución del control tumoral (los tumores malignos son, por definición, estructuras celulares en permanente estado de proliferación). Por otra parte, la naturaleza de la relación dosis-efecto a que hace referencia la ecuación (2) deja ver que la DBE mantiene una relación directa con la dosis por fracción e inversa con el cociente α/β , lo que indica que el daño infligido por la radiación sobre el tejido normal de respuesta lenta aumenta conforme crece el valor de la dosis por fracción y disminuye el valor del cociente α/β y viceversa^{12,13}.

Los conceptos anteriores no fueron reconocidos hasta bien entrada la década de los 80. En 1989, en la “Failla Memorial Lecture”, Withers²² dejó establecido lo siguiente: 1) la dosis por fracción y la tolerancia de los tejidos normales de respuesta lenta limitan la dosis total admi-

nistrada a muchos tumores (usualmente, 70 Gy dados en fracciones de 2 Gy con independencia del tiempo de irradiación utilizado); 2) el máximo efecto diferencial entre tumores y tejidos normales se obtiene administrando dosis de radiación tolerables por los tejidos normales de respuesta lenta en el más corto periodo de tiempo compatible con una respuesta aguda aceptable; 3) la evidencia científica actualmente disponible sugiere que, en muchos tumores malignos, este efecto diferencial es máximo con bajas dosis por fracción y corto tiempo de irradiación.

En 2000, once años más tarde, el análisis de las diferencias observadas entre tumores malignos y tejidos normales condujo al establecimiento de un “axioma” clave²³ en la radioterapia del cáncer. Dicho axioma dice así: el tamaño de la dosis por fracción es el factor dominante en la inducción de los efectos tardíos de la radiación (el tiempo de irradiación ejerce poca influencia en este efecto); por el contrario, la dosis por fracción y el tiempo de irradiación definen la respuesta a la radiación de los tumores malignos y tejidos normales de respuesta aguda.

4.3 Hiperfraccionamiento en tumores humanos

El éxito de hiperfraccionamiento (HF) y del fraccionamiento acelerado (FA) en la radioterapia de los tumores humanos se fundamenta en estos principios. El objetivo del HF es administrar al tumor la máxima dosis posible de radiación (sin prolongar el tiempo de irradiación) en orden a mejorar la probabilidad de control tumoral sin daño excesivo para los tejidos normales de respuesta lenta²⁴. El ensayo clínico de la EORTC de 1992 ha puesto de manifiesto las ventajas del HF en el tratamiento de los cánceres humanos. La administración a los pacientes afectados de tumores malignos de la orofaringe (estadios clínicos T2-T3) de una dosis total de 80.4 Gy / 7 semanas / 2 x 1.15 Gy / día / 5 días por semana (múltiples pequeñas dosis / dosis total elevada / corto tiempo de irradiación) ha mejorado los resultados obtenidos con el fraccionamiento convencional (70 Gy / 7 semanas / 5 x 2 Gy semana) en pacientes con tumores comparables a los anteriores: mejor control local del tumor (+ 19%) con un porcentaje similar de complicaciones tardías²⁵.

4.4 Alta dosis por fracción en la radioterapia del cáncer

Desde 1990 en adelante, el principal desarrollo de la radioterapia del cáncer ha tenido que ver con el incremento del número de fracciones de la dosis total administrada con objeto de aprovechar las diferencias en la respuesta diferencial a la radiación de los tumores malignos y los tejidos normales de respuesta lenta. Las pocas excepciones a esta regla son las siguientes ²⁴: I) radioterapia de los tumores radiosensibles; II) tratamientos paliativos; III) irradiación acelerada; IV) radioterapia conformada. En las situaciones descritas, algunos ensayos clínicos han demostrado la importancia de reducir el tiempo de irradiación e incrementar la dosis diaria para mejorar el control tumoral²⁶.

Por otra parte, el desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada, la tomoterapia y la terapia con protones y núcleos pesados han mejorado sustancialmente la distribución espacial de la dosis administrada (relación dosis tumor / dosis tejidos sanos > 1). Estas nuevas modalidades de irradiación han abierto, con ello, la posibilidad de utilizar altas dosis por fracción debido a la innecesariedad de proteger los tejidos normales de respuesta lenta puesto que la dosis absorbida en ellos es mucho menor²⁷. En tales supuestos, la aceleración terapéutica derivada del hipofraccionamiento (alta dosis por fracción) transforma a éste en una alternativa terapéutica al HF o a la irradiación acelerada. Sin embargo, debido a los inaceptables efectos de las altas dosis por fracción sobre los tejidos normales de respuesta lenta, las modalidades descritas no deben introducirse en la radioterapia de los tumores humanos sin una clara demostración de sus ventajas en ensayos clínicos bien concebidos y correctamente realizados²⁷.

4.5 Tratamiento de los tumores malignos de bajo cociente α/β

En términos mecanicistas, la diferencia en la proporción de células en ciclo entre los tumores malignos y los tejidos normales de respuesta lenta se considera responsable de su diferente respuesta a la radiación. En 1999, Brenner y Hall²⁸ por un lado y Duchesne y Peters²⁹ por otro, argumentaron que los tumores malignos de bajo cociente α/β (el cáncer de próstata entre ellos) podrían no responder a los esquemas de fraccionamiento de la dosis comúnmente utilizados en el tratamiento de los carcinomas epidermoides y formularon la siguiente hipótesis: si el cociente α/β de dichos tumores es suficientemente bajo (compa-

rable con el de los tejidos normales de respuesta lenta), el principio de utilización de bajas dosis por fracción carece de sentido en la radioterapia de los mismos.

La primera determinación del valor del cociente α/β en el cáncer de próstata, realizada comparando entre sí la evolución clínica de dos series de pacientes sometidos a irradiación externa y braquiterapia, se debe a Brenner y cols²⁸. Su estimación [$\alpha/\beta = 1.5$ Gy (95% CI: 0.8-2.2)] justificó la hipótesis anterior. Con posterioridad, Brenner y cols³⁰ corrigieron algunos errores de su estudio inicial y confirmaron el bajo valor de dicho parámetro [$\alpha/\beta = 1.2$ Gy (95% CI: 0.03-4.1)], Resultados similares han sido publicados por otros autores³¹⁻³³. Comoquiera, por otra parte, que en la irradiación de los tumores prostáticos malignos el tejido normal de respuesta lenta responsable de las complicaciones es el recto (pared anterior) y el valor del cociente α/β del mismo es igual o mayor que 4 Gy²⁸, el tratamiento del cáncer de próstata con altas dosis por fracción debe: I) incrementar el control tumoral para un determinado nivel de complicaciones; II) reducir las complicaciones tardías para un determinado nivel de control tumoral.

En 2003, Fowler y cols³⁴ propusieron, en el contexto de sus propios análisis, la realización de diversos ensayos clínicos para dilucidar el potencial curativo de las altas dosis por fracción (10-25 fracciones de valor comprendido entre 2.65 y 4.77 Gy / dosis total: 47.70 - 65.75 Gy / porcentaje de control tumoral teórico situado entre el 82.8 y el 90.0 %) en el tratamiento del cáncer de próstata. Algunas otras publicaciones han confirmado dicho valor e insistido en el hecho de que el empleo de altas dosis por fracción ofrece ventajas definitivas sobre el fraccionamiento convencional o el uso de múltiples pequeñas dosis por fracción^{35,36}. Una revisión bien documentada sobre este importante asunto ha sido publicada con posterioridad por Fowler³⁷.

5. CONCLUSIONES

1. El conocimiento de los efectos biológicos de la radiación sobre los tumores malignos y los tejidos normales ha producido cambios profundos y avances considerables en la radioterapia del cáncer

2. Conceptos clave en la radiobiología y la radioterapia actuales son lesión letal, lesión subletal, coeficientes dosis-efecto, cociente alfa/beta,

respuestas aguda y tardía, dosis biológica efectiva, dosis por fracción, tiempo de irradiación y regeneración tumoral, entre otros.

3. La influencia de la dosis por fracción y el tiempo de irradiación sobre la respuesta a la radiación de los tumores malignos y tejidos normales es de especial importancia en radioterapia. El efecto de la dosis por fracción es determinante en la producción de los efectos tardíos de la radiación sobre los tejidos normales de respuesta lenta. En contraste, ambos, dosis por fracción y tiempo de irradiación influyen en la respuesta a la radiación de los tumores malignos y tejidos normales de respuesta aguda.

4. Finalmente, el establecimiento de relaciones cuantitativas entre dosis de radiación y efecto biológico ha constituido una de las claves del desarrollo de la radioterapia clínica. El creciente uso de programas de irradiación basados en el empleo de múltiples pequeñas dosis y altas dosis por fracción en el tratamiento de los tumores malignos de rápida y lenta cinética de proliferación, respectivamente, ilustra el fenómeno descrito.

6. REFERENCIAS

1. BACLESSE F. Clinical experience with ultrafractionated radiotherapy. Progress in Radiation Therapy. New York. Grune Stratton 1958, pp 128- 148.
2. PATERSON R. The treatment of malignant diseases with radiotherapy. Baltimore. Williams Wilkins 1963.
3. FLETCHER GH. Keynote address: The scientific basis of the present and future practice of clinical radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9: 1075-1082.
4. WITHERS HR. Biological basis of altered fractionation schemes. Cancer 1985; 55: 2086-2095.
5. FOWLER JF. The linear quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol 1989; 62: 679-684.
6. CHADWICK KH, LEENHOUTS HP. A molecular theory of cell survival. Phys Med Biol 1973; 13: 78-87.
7. KELLERER AM, ROSSI HH. A generalized formulation of dual radiation action. Radiat Res 1978; 75: 471-488.
8. ALPER T. Cellular Radiobiology. London. London University Press. 1979.
9. TUBIANA M, DUTREIX J, WAMBERSIE A. Introduction to Radiobiology. London. Taylor Francis 1990.
10. DUTREIX J, WAMBERSIE A, BOUNIK C. Cellular recovery in human skin reactions: Applications to dose, fraction number and overall time relationships in radiotherapy. Eur J Cancer 1973; 9: 159-167.
11. PEDRAZA V. The biological basis of fractionation in radiotherapy. Rev Oncol 2002; 4: 161-165.

12. WITHERS HR, MCBRIDE WH. Radiation effects on normal tissues. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 32: 1-8.
13. MCBRIDE WH, WITHERS HR. Biologic basis of radiation therapy. Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA - Brady LH, Eds. Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins 2004, pp 96-136.
14. WITHERS HR. The Four R's of Radiotherapy. *Advances in Radiation Biology*. Lett JT- Adler H, Eds. New York. Academic Press 1975, pp 241-245.
15. WITHERS HR, TAYLOR JMG, MACIEJEWSKI B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 131-146.
16. PEDRAZA V, GUERRERO TEJADA R, LUNA DEL CASTILLO JD. Time-dose response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2001; 60: 137-145.
17. PETERS LJ, WITHERS HR. Applying radiobiological principles to combining modality treatments for neck and neck cancer. The time factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 59: 831-836.
18. MAC KILLOP WJ, BATES JHT, O'SULLIVAN MB, WITHERS HR. The effect of delay in treatment on local control by radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 243-250.
19. AL-DWERI FMO, GUIRADO, D, LALLENA AM, PEDRAZA V. Effect on tumour control of time interval between surgery and postoperative radiotherapy: an empirical approach using Montecarlo simulation. *Phys Med Biol* 2004; 49: 2827-2839.
20. PEDRAZA V. Dose-time relationships in fractionated radiotherapy for cancer. *Rev Oncol* 2003; 5: 49-54.
21. BARENSEN GW. Dose fractionation dose rate and isoeffect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1981-1997.
22. WITHERS HR. Failla Memorial Lecture: Contrarian concepts in the progress of radiotherapy. *Radiation Res* 1989; 119: 395-412.
23. HALL EJ. Time, Dose and Fractionation in Radiotherapy. *Radiobiology for the Radiologist*. 5th Edition. Philadelphia. Lippincott Williams Wilkins 2000, pp 397-418.
24. PEDRAZA V. The impact on oncology of the interaction between radiation therapy and radiobiology. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(2): 83-93.
25. HORIOT JC, LE FUR FR, NGUYEN T et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma. Final analysis of a randomised trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992; 25: 231-241.
26. DISCHE S, SAUNDERS MI, BARRETT A et al. A randomised multicentre trial of continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 1997; 52: 219-226.
27. PEDRAZA V. Hypofractionation in radiotherapy. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 21-27.
28. BRENNER DJ, HALL EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1095-1101.
29. DUCHESNE GM, PETERS LJ. What is the α/β ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 747-748.
30. BRENNER DJ, MARTÍNEZ A, EDMUNDSON GK et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio) similar to late responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52: 6-13.

31. FOWLER JF, CHAPPELL RJ, RITTER MA. Is α/β for prostate tumors really low? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50: 1021-1031.
32. KING CR, FOWLER JF. A simple analytic derivation suggest that prostate cancer α/β ratio is low. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 213-214.
33. WANG JZ, GUERRERO M, LI XZ. How low is the α/β ratio for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55: 194-203.
34. FOWLER JF, RITTER MA, CHAPPELL RJ, BRENNER DJ. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 912-914.
35. KUPELIAN PA, REDDY CA, CARLSON TP et al. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 904-912.
36. GALALAE RM, MARTÍNEZ A, MATE T et al. Long term outcome by risk factors using conformal high dose rate brachytherapy boost with or without neoadjuvant androgen supression for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1048-1055.
37. FOWLER JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. Acta Oncol 2005; 44: 265-276.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

Su muy completa y, aunque densa, clara exposición, me sugiere una pregunta en relación con el daño diferencial entre el tejido tumoral y el sano circundante. ¿Qué grado de ventaja ofrece en clínica la irradiación con varios focos de entrada, de modo que el tumor reciba la totalidad de la radiación mientras las múltiples vías a través de tejido sano reciben solo una fracción de la misma?

Prof. Carreras Delgado

Quiero en primer lugar felicitar muy sinceramente al Profesor Pedraza que nos ha deleitado con esta magnífica presentación. Ha sido capaz de exponer los aspectos más complejos e intrincados de la Radiobiología Moderna con un elevadísimo nivel y al mismo tiempo con una claridad meridiana.

Nos ha expuesto las relaciones entre la dosis, el tiempo de administración de la misma y el efecto biológico sobre los tejidos sanos y neoplásicos en el campo de las altas dosis como las que se administran

en Radiología Terapéutica, con las que se producen efectos ciertos cuya gravedad o intensidad aumenta con la dosis. Mi pregunta va dirigida al terreno de las bajas dosis que se administran en la Radiología Diagnóstica, y que solamente podrían producir efectos estocásticos o probabilísticos, es decir cuya probabilidad aumenta con la dosis pero no su gravedad. ¿Podría también pensarse en la Radiología Diagnóstica que, al igual que en la terapéutica, los efectos son menores cuando la absorción de la dosis se produce en tiempos largos, como en el caso de las exploraciones de Medicina Nuclear, que cuando la administración de la dosis es instantánea o se produce en pocos segundos o minutos como en el caso de las exploraciones radiológicas?

Muchas gracias y reitero mi felicitación.

Prof. Rodríguez Rodríguez

La Real Academia Nacional de Medicina tiene entre otros cometidos la utilización del lenguaje científico apropiado.

El Prof. Pedraza, comenzó en su intervención hablando de esa especialidad llamada oncología radioterápica, después siempre ha mencionado radioterapia, o radioterapia oncológica.

El concepto de oncología: el conocimiento, el tratado, la génesis, clínica, medidas terapéuticas, paliativas, aspectos sociales, etc, sobre tumores, es totalmente aceptado e incluso científicamente avalado.

La oncología médica, es una acotación, como puede ser, para diferenciarla, entre otras, de la oncología veterinaria.

El término oncología radioterápica, parecer atender a la terapéutica radiológica dirigida a actuar en contra del conocimiento concreto de la oncología.

Esto es, como ha indicado el Académico D. Eduardo Díaz-Rubio la pregunta que desearía diera su interpretación el Académico D. Vicente Pedraza.

Naturalmente, felicitarle por la magnífica comunicación que ha desarrollado.

XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 9 DE OCTUBRE DE 2012

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. PEDRO SÁNCHEZ GARCÍA

NUEVA OPERACIÓN PARA LA CORRECCIÓN DEL
REFLUJO VESICO-URETERAL.
ESTADO ACTUAL DEL PROCEDIMIENTO
NEW SURGICAL INTERVENTION FOR CORRECTION
OF VESICO-URETERAL REFLUX.
CURRENT STATUS

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA GIL-VERNET VILA

Académico de Número

PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES (PMR) EN
INFECCIÓN ASOCIADA A ASISTENCIA SANITARIA
(I.A.A.S.): AMENAZA EN CIERNES

MULTIDRUG-RESISTANT ORGANISMS (MDROs) IN
HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS (H.A.Is):
ONE THREAT ABOVE

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO CALBO TORRECILLAS

Académico Correspondiente

**NUEVA OPERACIÓN PARA LA CORRECCIÓN DEL
REFLUJO VESICO-URETERAL.
ESTADO ACTUAL DEL PROCEDIMIENTO**

**NEW SURGICAL INTERVENTION FOR CORRECTION
OF VESICO-URETERAL REFLUX.
CURRENT STATUS**

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA GIL-VERNET VILA

Académico de Número

Resumen

El reflujo vesicoureteral (RVU) con infección urinaria constituye un factor de riesgo importante que lleva a la enfermedad renal terminal y a la hipertensión arterial entre el 3 y el 25% en los niños y entre el 10 y el 15% en el adulto. Las técnicas clásicas para la corrección del RVU tienen en común la desinserción de la unión uréterovesical, la extensa disección y movilización del uréter; la creación de un nuevo hiato, la formación de un túnel submucoso y la reimplantación del uréter. Son técnicas muy agresivas y crean el riesgo de complicaciones como la obstrucción por isquemia y el reflujo contralateral. La nueva técnica que describimos en 1984 se fundamenta en preservar la integridad anatómica y funcional del uréter terminal. Los uréteres permanecen intactos, solo se les desliza y avanza mediante una simple maniobra hasta la línea media del triángulo donde se fijan con un punto, recuperando de manera incruenta un mayor trayecto submucoso y buen soporte muscular. Más de 25 años de experiencia en todo el mundo, han hecho que la crítica sea unánime en considerarla como la técnica más simple, rápida, eficaz y la menos invasiva, destacando la ausencia de complicaciones, lo que avala su uso como una de las primeras opciones en el tratamiento del RVU, dando origen a nuevas aplicaciones del procedimiento, como en el RVU secundario en vejigas neurógenas, en el reflujo en la duplicidad ureteral y como complemento de otras técnicas y en la extrofia vesical para evitar el RVU.

Abstract

Vesicoureteral reflux (VUR) with urinary infection is a major risk factor which leads to End-stage renal disease and high blood pressure in between 3

and 25% of children and between 10 and 15% of adults. Classical techniques for the correction of VUR are very aggressive given the delicate structure of terminal ureter and they have the disinsertion of the uretero-vesical junction, the extensive dissection and mobilization of the ureter; the creation of a new hiatus, the formation of a submucosal tunnel and the reimplantation of the ureter in common. They are very aggressive techniques and create the risk of complications such as obstruction due to ischemia and contralateral reflux. The new technique that we described in 1984 is based on preserving the anatomical and functional integrity of the terminal ureter. The ureters remain intact; they are only slid and moved to the midline of the trigone with a simple maneuver where they are fixed with one stitch, bloodlessly recovering a greater submucosal trajectory and good muscular support. More than 25 years of experience worldwide have made the appraisal unanimous in considering it as the simplest, fastest, most effective and less invasive technique while highlighting the absence of complications. This supports its use as one of the primary options in the treatment of VUR, giving rise to new applications of the procedure such as in secondary VUR in neurogenic bladders and in reflux in ureteral duplication.

INTRODUCCIÓN

El mecanismo valvular localizado en la unión ureterovesical, cuya función es impedir que la orina almacenada en la vejiga vuelva a los riñones, se conoce desde la antigüedad, atribuyéndose la primera descripción a Galeno en el siglo II d.C. Aunque en la época del renacimiento Leonardo Da Vinci estudió esta zona del aparato urinario, prácticamente no se volvió a hablar del RVU hasta la segunda mitad del siglo XIX, en la que diversos autores observaron su existencia en algunos pacientes, e incluso se llegó a pensar que al igual que en muchos mamíferos, en el hombre el RVU era una condición fisiológica. Así por ejemplo, Pozzi (1893) observó la salida de orina por el muñón distal de un uréter pélvico al seccionarlo accidentalmente en el transcurso de una histerectomía, pero no le dio ningún significado patológico este hallazgo [1].

A principios del siglo XX aparecieron los primeros trabajos que relacionaban el RVU con las infecciones renales. Semblinow (1907) demostró experimentalmente que el reflujo de orina infectada en perros y era causa de nefritis bacteriana [2], Sampson (1903) describió el mecanismo valvular creado por la oblicuidad del uréter en su entrada a la argumentó que sus alteraciones eran causa de infecciones ascendentes del tracto urinario en el humano [3], Poco tiempo después, Kretschmer (1916) demostró la existencia de RVU en 4 niños

con infecciones urinarias recidivantes y dio los primeros pasos para el tratamiento quirúrgico de ésta patología [4], Posteriormente, Gruber (1929) realizó una serie de estudios anatomofisiológicos en animales de experimentación y en humanos, que relacionaban el RVU con la longitud del ureter intramural [5],

Pero no fue hasta mediados del siglo XX cuando los clásicos trabajos de Hutch (1952) en pacientes parapléjicos confirmaron de forma inequívoca que el RVU era causa de hidronefrosis, infecciones ascendentes y deterioro progresivo de la función renal, llegando incluso a afirmar que el RVU se comportaba como una patología obstructiva del tracto urinario superior y podía ocasionar la pérdida funcional del riñon [6].

ANATOMÍA DE LA UNIÓN URETEROVESICAL:

El uréter yuxtavesical al llegar a la vejiga, atraviesa el detrusor por un pequeño hiato para formar el denominado uréter intramural. A este nivel, el músculo detrusor le proporciona una capa muscular adicional denominada vaina periureteral. Entre ambas estructuras, la musculatura propia del uréter y la vaina periureteral, queda un espacio acelular por el que discurren vasos linfáticos y nervios, denominado espacio de Waldeyer, pero este espacio no es una verdadera vaina o un manguito periureteral como algunos autores han pretendido.

El concepto erróneo de que el trígono está constituido por dos estructuras independientes como señalaron Lyon y Tanagho hace más de 40 años, - el trígono superficial formado por la continuidad de las fibras musculares propias del uréter y - el trígono profundo formado por el músculo detrusor, ha perdurado hasta el día de hoy dado que se viene repitiendo de forma sistemática en la mayoría de textos y tratados de Urología [7,8].

Como demostró Salvador Gil Vernet en su obra "Patología Urogenital" (1953) y posteriormente confirmó Ruano y cols. (1972), las fibras del uréter a medida que se acercan al meato ureteral adoptan una disposición aparentemente longitudinal y terminan mayoritariamente a nivel del meato [9,10]. No obstante, algunas fibras continúan y cruzan la línea para unirse homologas del otro lado dando origen a la barra intermeática o músculo de Mercier, pero no continúan hacia el cuello vesical en la mujer o hacia la uretra prostética en el hombre como algunos autores habían considerado. Supuestamente, estas fibras

tienen la función de traccionar los meatos ureterales hacia el interior de la vejiga para aumentar la longitud del trayecto intravesical del uréter, evitando así el RVU tras la eyaculación del bolus urinario en el interior de la vejiga [11].

Por debajo de la mucosa del trígono, el suelo está constituido exclusivamente por fibras de músculo liso procedentes del cuello vesical con función esfinteriana y presentan unas características histológicas claramente diferenciadas de las del músculo detrusor del resto de la vejiga. A nivel dorsal, estas fibras adoptan una disposición en forma de asa dando origen a lo que los anatomistas alemanes denominan el Arco Trigonalis de Gil Vernet [12]. (biblio). **Figura 1 y 2.**

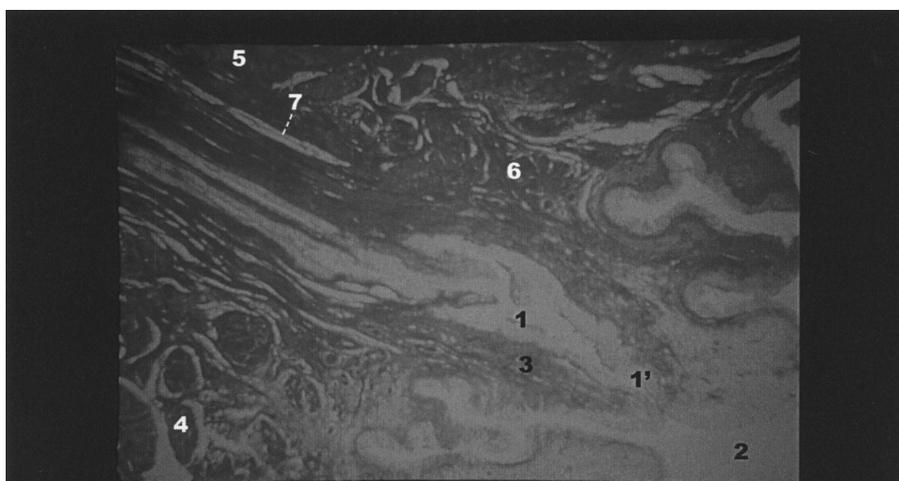
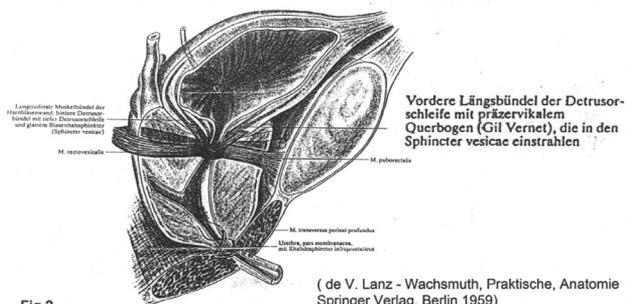


Fig 1.- Niño de un mes / Corte horizontal por la región uretero-vesical. 1:Uréter. 1': Meato ureteral. 2: Vejiga. 3: Fibras intrínsecas del uréter terminando en los labios del meato y región yuxtameática. 4: Detrusor. 5: Porción extramural de la vaina periureteral. 6: Porción intramural. 7: Espacio de Waldeyer.

(de Ruano Gil y Col.)

M. sphincter trigonalis (Gil Vernet-Trigonalisschleife)



(de V. Lanz - Wachsmuth, Praktische Anatomie Springer Verlag, Berlin 1959)

TRATAMIENTO MÉDICO:

Antes de hablar del tratamiento quirúrgico del RVU, comentaremos el concepto de “maduración de la unión ureterovesical” y la consiguiente curación espontánea del reflujo, la cual puede alcanzar según diversos autores hasta el 90% cuando el reflujo es de grado I y II. Sin embargo, cuando el reflujo es de grado III y IV, y muy especialmente está asociado a un megatrígono y los meatos ureterales están muy lateralizados y en forma de “hoyo de golf”, la tasa de curación es muy baja; de ahí que la mayoría de autores coinciden en recomendar un tratamiento quirúrgico ante el riesgo de que se produzcan nuevas lesiones en el parénquima renal a causa de las pielonefritis de repetición.

La experiencia acumulada durante varias décadas con el tratamiento conservador del RVU, demuestra que los niños con reflujo de grado leve-moderado en ausencia de infección, no presentan alteraciones del desarrollo y crecimiento renal, habiéndose comprobado que solamente se producen nuevas cicatrices renales en relación a los episodios de infección del tracto urinario superior [13].

Ante la ausencia de nomogramas basados en estudios prospectivos y aleatorizados a gran escala comparando el tratamiento conservador frente al quirúrgico, es difícil responder a la pregunta de qué niños pueden beneficiarse de un tratamiento conservador del RVU, ya que la desaparición del reflujo es un proceso a largo plazo que implica continuos controles médicos y radiológicos, así como el riesgo de padecer nuevos episodios de infección urinaria que deterioren la función renal y los potenciales efectos secundarios del tratamiento antibiótico prolongado.

Para dar respuesta a esta pregunta, en los años 80 el Comité Internacional de Estudios del Reflujo puso en marcha un estudio prospectivo con una rama europea y otra americana. En el seguimiento a 5 y 10 años no hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de nuevas cicatrices renales entre el grupo de niños con tratamiento conservador y los operados. Sin embargo, la tasa de recurrencia de las infecciones urinarias fue considerablemente más baja en los operados que en los de seguimiento activo, 11% frente a 21% [14,15,16].

Más recientemente fueron publicados los resultados del estudio RSG de Birmingham (1987) y del estudio Sueco del reflujo (2010), cuyo objetivo era comparar la profilaxis antibiótica con la observación con placebo y con el tratamiento quirúrgico. De los resultados se puede concluir que ni la profilaxis antibiótica ni el tratamiento endoscópico evitan la recidiva

de las infecciones urinarias en niños mayores de 1 año; así como también que la cirugía es la opción más resolutive para tratar el RVU [17,18].

Por lo tanto, la decisión de tratar médicamente el RVU debe ser analizada de forma individualizada, sopesando en cada caso los riesgos y beneficios de esta opción frente a las alternativas quirúrgicas, altamente resolutive. Para ello, no solo se debe valorar el riesgo de padecer nuevos episodios de infección urinaria que puedan aumentar el daño renal, sino la probabilidad real de curación de ese reflujo, en función de una serie de factores como edad, sexo, grado del reflujo, lateralidad, causa del reflujo, presencia de cicatrices renales o frecuencia de los episodios de infección urinaria de cada niño [20].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

El tratamiento médico-quirúrgico del RVU y los problemas que su fisiopatología plantea, continúa siendo un tema de interés fundamental en Urología pediátrica, máxime si tenemos en cuenta que *a priori* se desconoce los años que puede durar la profilaxis antibiótica y la iatrogenia de los controles médicos periódicos de un niño con reflujo. Teniendo en cuenta que actualmente se dispone de técnicas quirúrgicas muy efectivas, de rápida recuperación y baja tasa de complicaciones, muchos padres aconsejados por sus médicos, optan por dar una solución quirúrgica al reflujo de sus hijos.

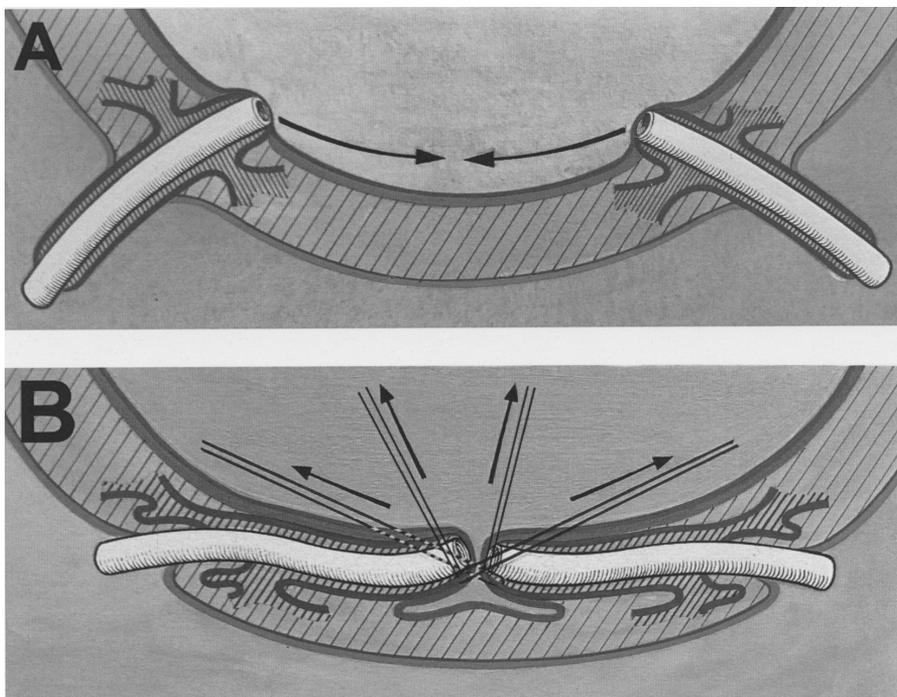
En la segunda mitad del siglo XX fueron descritas numerosas técnicas quirúrgicas para el tratamiento del RVU y todas ellas tienen como principio básico la ureterocistostomía con la intención de alargar el trayecto intramural creando un túnel submucoso sobre un sostén firme proporcionado por el músculo vesical o trigonal y finalmente reimplantar el uréter.

Entre las técnicas transvesicales más utilizadas está la de Leadbetter-Politano (1958) en la cual el uréter terminal se disecciona y moviliza por fuera de la vejiga, se crea un nuevo hiato y se forma un túnel submucoso a través del cual se reimplanta de nuevo el uréter en la vejiga [21]. Posteriormente esta técnica fue modificada por Glenn y Anderson quienes modificaron la dirección del túnel submucoso dirigiéndolo hacia el cuello vesical [22]. Finalmente, Cohén (1977) con la intención de alargar aún más el túnel submucoso y hacer más efectivo el mecanismo antirreflujo, describió una nueva técnica cruzando los uréteres más allá de la línea media del triángulo [23].

También fueron diseñadas algunas técnicas quirúrgicas por vía extravesical, siendo la más conocida la de Lich (1961), que fue posteriormente modificada por Gregoir (1964) [24,25]. La técnica consiste en disecar el uréter terminal por fuera de la vejiga, desinsertando o no el meato ureteral y alargando el trayecto submucoso con el músculo detrusor que es suturado por encima del uréter.

Por último, se desarrollaron las técnicas endoscópicas con la intención de disponer de un procedimiento menos invasivo. La técnica consiste en formar un habón por debajo del meato ureteral mediante de la inyección endoscópica de 0,4 a 0,8 ml. de diversas sustancias, tanto sintéticas como biodegradables. Si bien, los resultados iniciales son buenos, con el paso del tiempo empeoran drásticamente debido a la absorción o a la migración de los diferentes compuestos inyectados, existiendo la preocupación de qué pasará a largo plazo con esas sustancias que han migrado por vía capilar o linfática [26].

De todas las técnicas quirúrgicas propuestas para corregir el RVU, la más lógica, la más sencilla, la menos invasiva, la que proporciona los mejores resultados y sin complicaciones es la trigonoplastia u operación antirreflujo de Gil-Vernet (1984) [27], **Figura 3**.



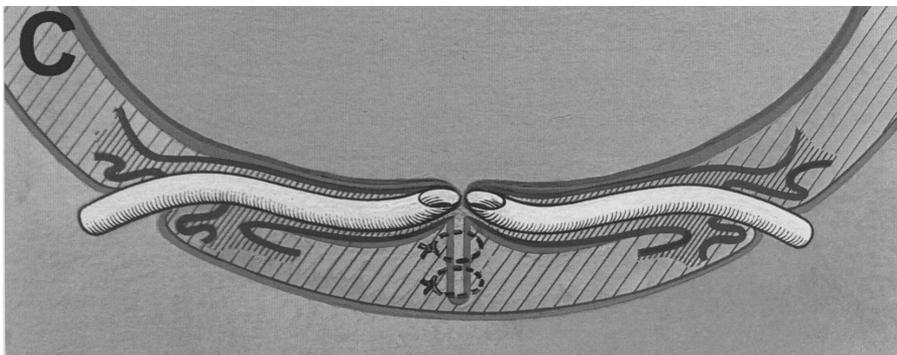


Figura 3. Representación esquemática de la técnica. A, El principio implica avanzar los uréteres a través del triángulo. B, suturas de tracción utilizadas para conseguir el resultado deseado. C, al final, los orificios ureterales quedan situados en la línea media, muy próximos entre sí y ha aumentado la longitud del uréter submucoso con buen soporte muscular y preservando la musculatura intrínseca y extrínseca del uréter.

LA OPERACIÓN ANTIRREFLUJO DE GIL-VERNET

A continuación se presenta la técnica quirúrgica y se revisan los resultados publicados en la literatura mundial, con especial referencia a las ventajas de esta técnica frente a las otras operaciones antirreflujo. Finalmente se comenta la evolución que el procedimiento ha seguido desde su descripción hace más de 25 años, ya que no sólo se han realizado algunas aportaciones técnicas, sino que se han ampliando considerablemente sus indicaciones y también que es posible en manos expertas su realización a través la laparoscopia, aunque con un porcentaje de éxitos más bajo [28].

Técnica quirúrgica:

A través de una corta incisión hipogástrica en la línea media o de una incisión de Pfannestell, se realiza una cistotomía transversa para exponer el triángulo, ya que la operación se realiza íntegramente por vía transvesical. Se localizan los meatos ureterales y tras comprobar la distancia entre ellos, se cateterizan ambos uréteres, siendo este paso imperativo para no lesionar la unión ureterovesical. Se coloca un punto en la base de inserción de cada uréter, que servirá para traccionar enérgicamente de él en todas direcciones. Este paso lo consideramos fundamental para alargar el trayecto intramural y el intravesical y conseguir que los uréteres alcancen holgadamente y sin tensión la línea media. Se realiza una incisión sobre la barra intermeática y se disea

la mucosa vesical entre ambos meatos. La infiltración submucosa de suero fisiológico facilitada esta maniobra. A continuación se coloca un punto central que pasa por la base de cada uréter incluyendo la musculatura del trigono vesical. Cuando se anuda este punto, los uréteres se aproximan en la línea media y recuperan un submucoso suficientemente largo para evitar el RVU. Para este punto es posible utilizar un material no reabsorbible como el Nylon de 0,18 mm de diámetro o uno de absorción muy lenta tipo PDS, que posteriormente es enterrado con puntos adicionales en el trigono por encima y por debajo, que ayudan a mantener los uréteres aproximados en media y completan el doble plano de plicatura del trigono proporcionando un mayor soporte muscular al uréter. Se retiran los catéteres ureterales y se cierra la cistotomía y la pared abdominal de la forma habitual. En la mayoría de los casos no es necesario dejar ningún tipo de drenaje y sólo una sonda de Foley que se retira a las 24 ó 48 horas de la operación [27]. **Figuras 4 y 5.**

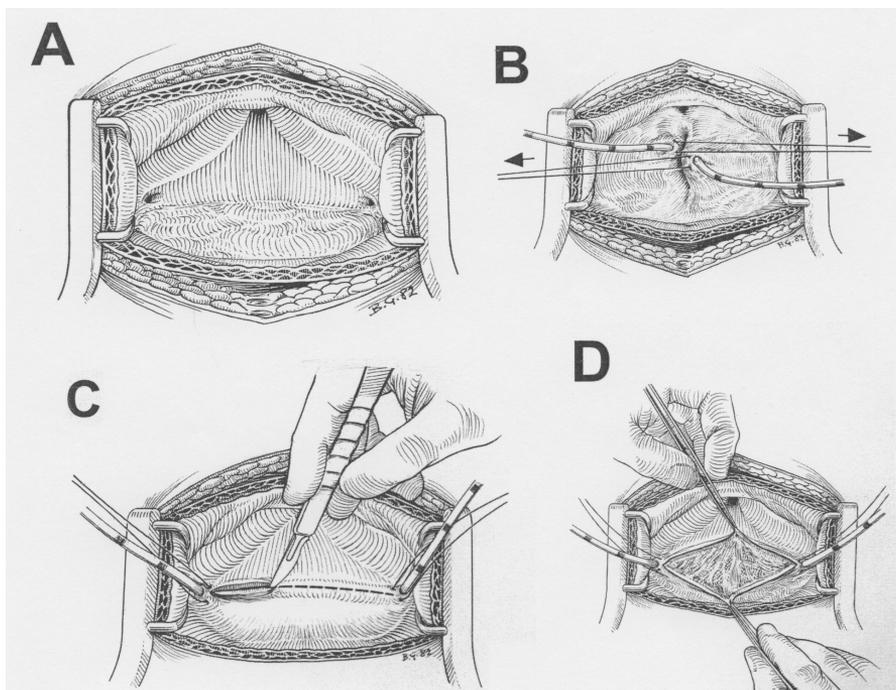


Figura 4. A, exposición del trigono a través de cistotomía transversa. B, Colocación de catéteres y punto en la base de inserción de cada uréter para atraerlos hacia arriba y al centro para conocer su grado de avanzamiento y repliegue del megatrigono. C, incisión de la mucosa a nivel del rodete interureteral. D, la mucosa se despega de la cara ventral del trigono.

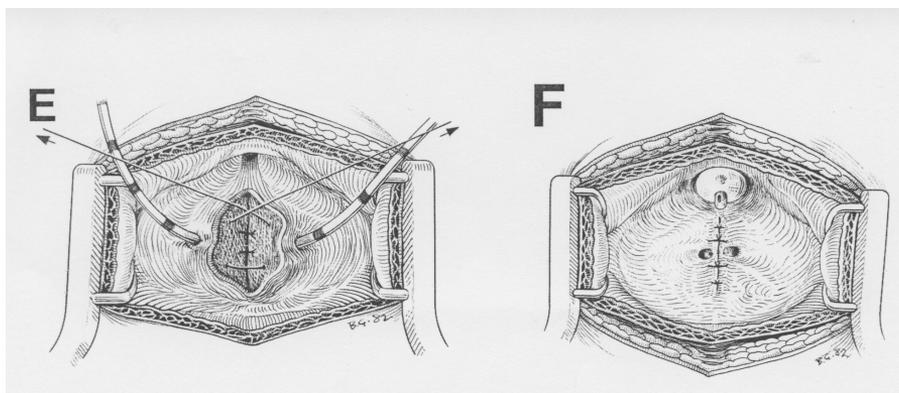


Figura 5. Sutura del plano profundo del trigono, o sea de su cara dorsal. Sutura del plano I o cara ventral del trigono que incluye la base de ambos uréteres. F, Se retiran los y los orificios ureterales quedan en contacto.

Resultados:

La experiencia acumulada en todo el mundo con la operación anti-reflujo de Gil-Vernet en los últimos 25 años, ha demostrado que esta técnica proporciona una elevada tasa de curación del RVU, oscilando ésta según los diversos autores entre el 91 y 100% de los pacientes con RVU grado II a IV [29,30,31,32,33,34]. Estos resultados, junto a la ausencia de complicaciones derivadas de la intervención, han hecho que actualmente sea una de las operaciones más frecuentemente utilizadas para el tratamiento del RVU, tanto en niños como en adultos de ambos sexos [35,36,37,38,39]. Este hecho queda patente en la revisión que sobre el tema publicó Cooper (2004) en el volumen sobre Urología Pediátrica de las Clínicas Urológicas de Norteamérica [40].

La operación antirreflujo de Gil-Vernet solamente está contraindicada en uréteres muy dilatados y sinuosos (grado V de Parkulainem), dado que en estos casos existen importantes alteraciones anatómicas del trigono y del meato ureteral que modifican el principio básico sobre el cual se fundamenta la trigonoplastia de Gil-Vernet. Tampoco está indicada esta operación en las reintervenciones de pacientes con reflujo cuando otras técnicas han fracasado, debido a que la reacción cicatricial fija el músculo trigonal e impide el deslizamiento del uréter hacia el de la vejiga.

Ventajas frente a otras técnicas:

Por la facilidad de realización, alta efectividad y ausencia de complicaciones, la trigonoplastia de Gil-Vernet ofrece numerosas ventajas frente a las otras técnicas descritas para corregir el RVU.

Entre las múltiples ventajas de esta técnica, cabe destacar que es la operación menos agresiva de todas las que existen, ya que preserva totalmente la integridad anatómica y fisiológica de la unión ureterovesical. Dado que no hace falta disecar el uréter terminal para movilizarlo, se evita el riesgo de lesión parietal, vascular o nerviosa del uréter que puede ser causa de fibrosis y el posterior desarrollo de estenosis. Por el mismo motivo, el riesgo de complicaciones como la obstrucción ureteral aguda o crónica, o la formación de acodaduras es por definición nulo.

Así mismo, como esta operación es bilateral, es decir actúa simultáneamente sobre ambos uréteres, evita la aparición de reflujo *de novo* el uréter contralateral sano, hecho que ocurre con frecuencia (10 a 32%) con las otras técnicas antirreflujo cuando son empleadas para un reflujo unilateral [29,34,38,41].

Otra de las ventajas de esta operación es que puede ser realizada sin límite de edad, desde las primeras etapas de la vida hasta la edad adulta. De esta manera se evita que aparezcan cicatrices renales en el neonato de pocos meses de edad, ya que el uréter terminal permanece intacto y puede continuar su desarrollo y "maduración", habiéndose estimado que se alcanza hasta los 12-14 años de edad.

Como esta operación sigue el principio del uréter intacto, no es necesario dejar ningún tipo de cateter ureteral, lo cual adquiere especial interés en la edad pediátrica ya que estos pacientes toleran mal los tubos que salen al exterior y tienden a arrancárselos. Así mismo, se evita el tener que someter al paciente a un procedimiento endoscópico adicional para retirar un catéter en doble J como el que se deja actualmente en las otras operaciones antirreflujo con reimplantación ureteral. Tampoco es necesario colocar ningún tipo de drenaje y solamente se deja una sonda uretral as primeras 24 ó 48 horas [38]. Por todo ello, la estancia hospitalaria de los pacientes intervenidos con esta técnica se acorta respecto a las otras operaciones empleadas para corregir el RVU [36].

La nueva situación medializada en la que quedan definitivamente situados los uréteres tras la realización de la trigonoplicatura de Gil-Vernet, no impide la realización de cualquier procedimiento endoscópico en el futuro para la cateterización ureteral o la extracción de

una litiasis, hecho que no es posible con muchas de las otras técnicas antirreflujo.

Otra ventaja es que si la operación fracasa por tensión indebida a nivel de las suturas, los uréteres vuelven a su situación inicial aunque con menor distancia entre los meatos. En tal caso puede volver a utilizarse la misma técnica con éxito, ya que los uréteres son más elásticos. En caso de no ser así, se puede recurrir a una técnica clásica.

Evolución de la técnica:

El lógico principio anatomofisiológico sobre el cual se fundamenta la operación antirreflujo de Gil-Vernet, junto a la simplicidad y eficacia, han hecho posible su evolución en el tiempo, ya que se han ido ampliando sus indicaciones o se han introducido pequeñas modificaciones técnicas con la intención de aumentar su eficacia. Así mismo, por su simplicidad parece que es posible realizar esta técnica con otros métodos quirúrgicos (endoscópicos y laparoscópicos), actualmente de amplia aceptación en determinadas patologías como alternativa a la cirugía a cielo abierto por considerarlos menos agresivos para el paciente, pero con menos posibilidades de éxito [42]

La primera modificación técnica a la operación antirreflujo de Gil-Vernet fue publicada por Dvorzhachel y cols. (1988), quienes con la intención de aumentar la longitud del segmento submucoso del uréter, lo avanzan hacia el cuello vesical y no hacia la línea media como en la descripción inicial de la técnica. Este desplazamiento del uréter intramural en dirección caudal lo consiguen fijando el punto que pasa por la base de ambos meatos al triángulo cerca del orificio interno del cuello vesical. Según los autores, con esta modificación obtienen mejores resultados en niños con reflujos de alto grado (91%) sin alterar las características fisiológicas del uréter terminal [43]. Posteriormente Klimet y cols. (1990) e Irani y col. (2004) utilizando la misma modificación técnica obtuvieron una curación del 90,3% y 95,6% respectivamente en niños con RVU de grado II, III y IV [44,45].

Si bien la operación de Gil-Vernet fue descrita para el tratamiento del primario en niños y en adultos de ambos sexos, diversos autores han ampliado las indicaciones de la técnica. Garat y cols. (2004) introdujeron una nueva indicación y utilizan la técnica antes

o en el momento del cierre primario del complejo extrofia-epispiadias con la técnica de H.Mitcheli's para prevenir la aparición posterior de RVU, logrando el 90% de éxitos [46].

Posteriormente Kasemi-Rashed (2005) amplió la indicación de la operación antirreflujo de Gil-Vernet y operó 12 pacientes con duplicidad ureteral que presentaban reflujo en el uréter del hemirriñón inferior, consiguiendo corregir o mejorar el reflujo en el 94% en las unidades ureterales con reflujo [47].

La indicación más importante fue introducida por Zhao J y cols. (2005), quienes emplearon esta técnica para el tratamiento del RVU secundario a vejiga neurógena obteniendo resultados muy positivos, ya que el reflujo se solucionó en el 95% de las unidades ureterales con reflujo que fueron operadas. Además los autores introdujeron una interesante modificación a la técnica avanzando los meatos más allá de la línea media logrando que el uréter quede situado por debajo del uréter contralateral. Esta modificación técnica ya había sido realizada por Gil-Vernet y presentada en un film en el XX° de la Sociedad Internacional de Urología en 1982 y había comprobado su eficacia en RVU primario, ya que de esta manera se consigue alargar aún más el trayecto intramural en aquellos uréteres muy laxos [47].

Okamura y cols. (1995) fueron los que primero realizaron la trigonoplastia de Gil-Vernet por vía endoscópica y operaron 12 niños con reflujo grado I a III, consiguiendo la curación del reflujo en todos los pacientes [49]. Sin embargo, los resultados de otros autores con este método fueron modestos, poco duraderos en el tiempo y no exentos de complicaciones, por lo que consideran que el método no es recomendable hasta disponer de nuevas modificaciones técnicas que mejoren el procedimiento [50].

No obstante, Simforoosh y col. (2007) publicaron buenos resultados con de la operación de Gil-Vernet por vía laparoscópica extraperitoneal y consideran que el éxito suyo es debido a que siguieron exactamente los mismos pasos descritos por Gil-Vernet para la cirugía a cielo abierto. Los autores intervinieron 24 niñas y 3 niños, habiéndose resuelto el reflujo en el 93% de los uréteres con reflujo, por lo que concluyen que por su simplicidad, facilidad de realización y buenos resultados, la trigonoplastia de Gil-Vernet es la operación antirreflujo más adecuada para ser realizada por vía laparoscópica, pero limitada a cirujanos muy expertos y sin alcanzar los porcentajes de éxito de la cirugía abierta [28, 38].

BIBLIOGRAFIA

- 1.- POZZI S. Ureteroverlätzung bei laprotomie. Zentrbl Gynecol, 1893; **17**: 97
- 2.- SEMBLINOW VI. Zur pathologie der durch bacterie bewinkten ambsteinfenden nephrytis. Citado por: Alkens J. Folia Urol 1907; 1. 338
- 3.- SAMPSON JA. Ascending renal infections: with special reference to the reflux of urine from the bladder into the ureters as an etiological factor in its causation and maintenance. J Hopkins Hosp Bull 1903; **14**: 334.
- 4.- KRETSCHMER HL. Cystography. Its value and limitations in surgery of the bladder. Surg Gynecol Obstet 1916; **23**: 709.
- 5.- GRUBER GM. A comparative study of the intravesical uréter in man and experimental animals. J Urol 1929; **21**: 567.
- 6.- HUTCH JA. Vesicoureteral reflux in the paraplegic: cause and correlation. J Urol 1952; **86**: 457- 469.- Tanagho E, Pugh RCB. The anatomy and Function of the ureterovesical junction. Br J Urol 1963; **35**: 151-163.
- 7.- TANAGHO E, PUGH RCB. The anatomy and Function of the ureterovesical junction. Br J Urol 1963; **35**: 151-163.
- 8.- LYON RP, MARSHALL S, TANAGHO EA. The ureteric orifice: its configuration and competency. J Urol 1969; **102**: 504-509
- 9.- GIL VERNET S. Biología y patología de la próstata. En: Patología Urogenital. Gil Vernet S, editor. Cap. V. Edit. Paz Montalvo, Madrid, 1953.
- 10.- RUANO D, DOMENECH G, TEJEDO A. Desarrollo de la unión uretero- vesica. Contribución al estudio de la disposición muscular del uréter terminal. Arch Esp Urol 1972; **25**. 1-22.
- 11.- GIL VERNET S. Unión ureterotrigonal. Esfínter ureteral prevesical. Arch Esp Urol 1970; **23**. 215-278.
- 12.- LANZ, TV, WACHSMUTH W. Praktische Anatomie. Ein Lehr- und Hilfsbuch der anatomischen Grundlagen ärztlichen Handelns. Springer Verlag. Berlín, Göttingen, Heidelberg, 1959.
- 13.- HULAND H, BUSCH R. Pyelonephritic sacrring in 231 patients with upper and lower urinary tract infections: long-term follow-up. J Urol 1984; **132**. 936-939.
- 14.- International Reflux Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: report of the international Reflux Committee. J. Urol 1981; **67**. 392-400.
- 15.- SMELLIE JM, TAMMINEN-ÓBIUS T, CLAESSON I, WIKSTAD I, JODAR ULF, SEPÁNEN U. Five -year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. Pediatr Nephrol 2002; **6**. 223-230.
- 16.- JODAL ULF, SMELLIE JM, LAX H HOYER PF. Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Pediatr Nephrol 2006; **21**. 785-792.
- 17- Birmigham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteral reflux in children: five- year's observation. Br Med J (Clin Res Ed) 1987; **295**(6592): 237-241.
- 18.- Birmigham Reflux Study Group. A prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteral reflux: 2 year's observaton in 96 children. Contib Nephrol 1984; **39**: 169-185.

- 19.- BRANDSTRÓM P, ESBJÖRNER E, HERTHELIUS M, JODAL ULF, HANSSON S. The Swedish Reflux Trial in Children: III. urinary tract infection Pattern. *J Urol*. 2010, **184**: 286-291.
- 20.- COOPER CS, AUSTIN JC. Vesicoureteral reflux: who benefits from surgery? *Urol Clin North Am* 2004; **31**: 535-541.
- 21.- POLIANO VA, LEADBETTER WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1958; 1958; **79**: 932-941.
- 22.- GLENN JF, ANDERSON EE. Distal tunnel ureteral reimplantation. *J Urol* 1967; **86**: 623-626.
- 23.- COHÉN SJ. Ureterozystoneostomie: eine neue antirefluxtechnik. *Aktuelle Urol* 1975; **6**: 1-8.
- 24.- LICH R JR, HOWERTON LW, DAVIS LA. Recurrent urosepsis in children. *J Urol* 1961; **86**: 554-558.
- 25.-GREGOIR W. Le traitement chirurgical du reflux vesicoureteral congenital. *Acta Chir Belg* 1964; **63**: 432-439.
- 26.- LACKGREN G, WAHLIN N, SKOLEMBERG E, STEMBERG A, Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; **166**: 1887-1892.
- 27.- GI-VERNET JM. A new technique for surgical correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1984; **131**: 456-458.
- 28.- SIMFOROOSH N, NADJAFI-SEMNANI M, SHAHROKHI S. Extraperitoneal laparoscopic trigonoplasty for treatment of vesicoureteral reflux: novel technique duplicating its open counterpart. *J Urol* 2007; **177**: 321-324.
- 29.- ARANGO OJ, PERSCKY IM, VARGAS C, CARRETERO P. Operación antirreflujo de Gil-Vernet. Resultado en 10 casos. *Act Esp Urol* 1985; **9**: 313-316.
- 30.- MONEADA J, GERTEMBACH U, RUIZ DE BURGOS JE, ABRECHT KF. Gil- Vernet transvesical antirefluxplasty. Initial clinical experiences. *Urologie A* 1987; **26**: 197-200.
- 31.- DVORÁČEK J, KOCVARA R, KRIZ J. Results of surgical therapy of vesicoureteral reflux in childhood. *Z Urol Nephrol* 1987; **80**: 467-475.
- 32.- SOLOK V, ERÓZENCI A, KURAL A, ONER A. Correction of vesicoureteral reflux by the Gil-Vernet procedure. *Eur Urol* 1988; **14**: 214-215.
- 33.- RAVASSE P, SHEHADI T, SIJEIMASSI R, GANDON S, DELMAS P. Surgical treatment of vesico-ureteral reflux using the Gil-Vernet technic. Apropos of 30 cases in children. *J Urol (Paris)* 1989; **95**: 153-154.
- 34.- DE GENNARO M, APPETITO C, LAIS A, TALAMO M, CAPOZZA N, CAIONE P. Effectiveness of trigonoplasty to treat primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1991; **146**: 636-638.
- 35.- MINERVINI R, MORELLI G, VIGANÓ L, GADDUCCI P. Trigonoplasty by Gil-Vernet in the treatment of vesicoureteral reflux in adult patients. *Eur Urol* 1993; **24**: 201-202 1993.
- 36.- VELASCO B, MARTÍNEZ URRUTIA MJ, LÓPEZ PEREIRA P, JAUREGUIZAR E. The effectiveness of the trigonoplasty in the treatment of the primary vesicoureteral reflux. *Cir Pediatr* 1997; **10**: 46-48
- 37.- AGHDAS FS, AKHAVIZADEGAN H. Gil-Vernet anti-reflux surgery and primary vesicoureteral reflux in women. *Scand J Urol Nephrol* 2007; **42**: 72-74.
- 38.- S MFOROOSH N, HARIRI H. Management of vesicoureteral reflux without indwelling catéter and drain, using trigonoplasty technique *J Pediatr Urol* 2008; **4**: 445-446.

- 39.-MIRSHEMIRANI A, KHALEGHNEJAD A, ROSHENZAMIR F, SHAYEGHI S. Gil- Vernet antireflux surgery in children's primary vesicoureteral reflux *Pediatr Surg Int* 2010; **26**: 981-984.
- 40.- COOPER CS, AUSTIN JC. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *C Urol Clin North Am* 2004; **31**: 543-557.
- 41.- LIARD A, PFISTER C, BACHY B, MITROFANOFF P. Results of the Gil-Vernet procedure in preventing contralateral reflux in unilateral ureteric reflux. *BJU Int* 1999; **83**: 658-661.
- 42.- SIMFOROOSH N, RADFAR MH. Current status of Gil-Vernet trigonoplasty technique. *Adv Urol* 2008: 536428.
- 43.- DVORZHACHEK YA, GRADÉIS E, KOCHVARA R. Surgical treatment of vesicoureteral reflux by a modified Gil-Vernet method in children. *Urol Nefrol (Mosk)* 1988 May-Jun; (3): 14-16.
- 44.- KIMET J, FETISOV I, SVITAC J. Surgical management of vesicoureteral reflux by modified Gil-Vernet method. *Int Urol Nephrol* 1990; **22**: 531-535.
- 45.- IRANÍ D, HEIDARI M. Results of modified Gil-Vernet antireflux surgery in the treatment of vesicoureteral reflux. *Urol J* 2004; **1**: 107-110.
- 46.- GARAT JM, DE LA PEÑA E, CAFFARATTI J, VILLAVICENCIO H. Prevention of ureteral reflux at the time of complete primary repair of the exstrophy-epispadias complex. *Int Urol Nephrol* 2004; **36**: 211-212
- 47.- KASEMI-RASHED F, SIMFOROOSH N. Gil-Vernet antireflux surgery in the treatment of lower pole reflux. *Urol J* 2005; **2**: 20-22.
- 48.- ZHAO J, ZHANG Y, LU W. Trigonoplasty to treat secondary vesicoureteral reflux in neurogenic bladder. *Urol Int* 2005; **74**: 135-139.
- 49.- OKAMURA K, ONO Y, YAMADA Y, KATO N, TSUJI Y, OHSHIMA S, MIYAKE K. Endoscopio trigonoplasty for primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1995; **75**: 390-394.
- 50.- GATTI JM, CARTWRIGHT PC, HAMILTON BD, SNOW BW. Percutaneous endoscopio trigonoplasty in children: long-term outcomes and modifications in technique. *J Endourol* 1999; **13**: 581-584.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

En primer lugar quiero felicitar al Prof. Gil-Vernet Vila por la extraordinaria conferencia que ha dictado esta tarde. La película proyectada sobre su técnica original de trigonoplastia para el tratamiento del reflujo vesicoureteral es de una claridad meridiana y de una gran calidad docente, en la que deja patente una exquisita ejecución de la operación. Como muy bien ha explicado tiene su fundamento en los estudios anatómicos realizados por el Prof. Gil Vernet, su padre, sobre la estructura del uréter terminal y las peculiaridades de de la terminación de sus fibras musculares en torno al meato ureteral. Los

resultados del procedimiento a largo plazo, comparados con los de otras técnicas clásicas, son uniformemente buenos y sin complicaciones después de más de 25 años de su empleo en numerosos servicios de urología, nacionales y extranjeros, en los que se ha empleado esta técnica, incluso en pacientes con vejiga neurógena, casos en los que otros procedimientos fracasan con frecuencia.

Otra faceta que quiero destacar es que la técnica descrita hoy para el tratamiento del reflujo ureteral es una más dentro del numeroso grupo de procedimientos originales aportados por el autor en el campo de la Urología e, incluso, de otras especialidades, reconocidos y citados en la bibliografía del mundo entero, lo que pone de manifiesto la fuerza de su capacidad innovadora del Prof. Gil-Vernet Vila y su bien ganado prestigio en el campo de la Urología.

Reitero mi felicitación.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Una sola pregunta, como lego en esta materia, me gustaría conocer, si es posible, si las intervenciones desarrolladas en vejiga neurógena pertenecen a pacientes lesionados medulares?

Mi más cordial felicitación, por la intervención de esta tarde.

PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES (PMR) EN
INFECCIÓN ASOCIADA A ASISTENCIA SANITARIA
(I.A.A.S.): AMENAZA EN CIERNES

MULTIDRUG-RESISTANT ORGANISMS (MDROs) IN
HEALTHCARE ASSOCIATED INFECTIONS (H.A.Is):
ONE THREAT ABOVE

Por el Ilmo. Sr. D. FRANCISCO CALBO TORRECILLAS

Académico Correspondiente

Resumen

La utilización de los antimicrobianos (ATB), ha significado para la humanidad, uno de los grandes avances históricos, que ha permitido su progreso hacia la mejora en las condiciones de vida (con diferentes matizaciones según nivel de desarrollo).

Al tratarse del manejo de patologías infecciosas curando al paciente y limitando la fuente de transmisión, el logro para la Salud Pública ha sido muy significativo desde la segunda mitad del siglo XX. La resistencia a los ATB ha sido reconocida con diferente atención, pero se conoce desde el inicio de la era antibiótica. Así Paul Ehrlich (1908), padre de la moderna Quimioterapia ya observó durante el tratamiento de la tripanosomiasis, que emergía el patógeno como resistente tras el uso del compuesto arsenical. Neuschlosz S. describe (1919) la resistencia a la quinina.

Pero ha sido la aparición durante el S. XX del desarrollo de la investigación específica, de la industria farmacéutica, del gran arsenal terapéutico antimicrobiano, del amplio uso de tales fármacos, junto con el espectacular progreso de la Medicina, lo que ha llevado aparejado al tiempo (1942-2012), el surgir de la “selección” de bacterias patógenas resistentes a diferentes antibióticos, clases y familias y con ello a la emergencia tras selección, de bacterias con multirresistencia, y actualmente como fenómeno al alza, con diferentes características geográficas en los países desarrollados.

Se ha generado preocupación mundial por ciertos patógenos multirresistentes (PMR) de gran interés microbiológico, clínico y preventivo, sobre todo en los establecimientos hospitalarios y frente a los que la Medicina Clínica puede verse sin fármacos eficaces, incluso hasta los de última línea a utilizar. Estamos observando que estos últimos ATB incluso, pueden quedar ineficaces, con las graves consecuencias clínicas y de Salud Pública que

pueden ocasionar. Hoy preocupan en el contexto científico mundial y en Organismos Internacionales.

Bacterias Gram positivas, Gram negativas, BGN no fermentadoras, concretas, como agentes causales de infección asociada a asistencia sanitaria (IAAS), pueden tener las características descritas. Entre ellas preocupan SAMR, VRE, GISA, VISA, VRSA, Enterobacterias ESBL +, Enterobacterias Carbapenem-Resistente, así como *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *S. malthophilia* multirresistentes.

Su aislamiento microbiológico conlleva consecuencias variadas en la morbilidad (colonización/infección), letalidad y dificultad en la aplicación de protocolos terapéuticos con ATB, sobre todos los empíricos, y máxime en pacientes graves o vulnerables y en Unidades de Alto Riesgo, sin olvidar al tiempo la posibilidad de intercambio de cepas entre Áreas Asistenciales de diferentes Especialidades, Hospitales o Centros de Larga Estancia en la Comunidad.

Existe el riesgo de “fracaso terapéutico” y los de transmisión y diseminación clonal, hasta incluso generar “brotes” institucionales, con sus muy variadas repercusiones y con la enorme dificultad de su exacto control y eliminación.

¡Ciertamente una amenaza en ciernes, que requiere una enérgica llamada a la acción!.

Abstract

The use of antimicrobials has meant for humanity one of the biggest progresses in our recent History and has enhanced an improvement in living conditions (with different nuances depending on the levels of development).

Handling of infectious diseases by curing the patient and limiting the transmissions source has been a very remarkable achievement from Public Health, since the second half of the 20th Century.

The antibiotic resistance has been recognized with different levels of attention, but it has been acknowledged from the beginning of the Antibiotics era, with different levels of attention. In this sense Paul Ehrlich (1908), father of modern chemotherapy, observed during the *trypanosomiasis* treatment that the pathogen emerged as a resistant variant after the use of an arsenical compound. Neuschloz S. also describes in 1919 the resistance to quinine.

But it was in the 20th century, that with the development of the specific investigations, the pharmaceutical industry, the great therapeutic antimicrobial arsenal, the widespread use of such drugs, and the spectacular progress of Medicine, has achieved throughout time (1942-2012) the appearance of the selection of pathogenic bacteria resistant to different antibiotics, classes and families. And with it, the appearance behind selection, of multiresistant (MR) bacterias, and currently as an upward phenomenon, with different geographical characteristics in developed countries.

There is a worldwide concern with certain MDRO's, with high microbiological, clinic and prevention interest. Especially, in hospitals, for which Clinical Medicine does not have effective drugs, even of the latest generation. We are observing that even those antibiotics, may be ineffective, with large conse-

quences for clinic and Public Health. Nowadays, this fact highly concerns the scientific world and the international organizations.

In particular Grampositive and Gramnegative bacterias, non-fermenting BGN's, as the causative agents of hospitals care associated/related infection, can present these characteristics described above. Amongst them, especially are of special concern, MRSA, VRE, GISA, VISA, VRSA, ESBL+ Enterobacteriaceae Carbapenem Resistant, and also *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *S.maltophilia* multiresistant.

Its microbiological isolation can cause different consequences in morbidity (colonization / infection), lethality, and difficulty in applying antibiotic treatment protocols, especially the empirical ones, and above all, in serious or vulnerable patients in high-risk units. Without forgetting, the possibility of exchange of strains, between areas of different care specialties, hospitals, or long-stay Centers in the community/area.

There is an evident risk of therapeutical failure and of transmission and clonal spread, to the extent of producing institutional outbreaks, with varied impacts, that are very difficult to control and eliminate.

Certainly, a threat that requires an energetic and an urgent call to action.

1. DEFINICIONES DE INFECCIÓN ASOCIADA A ASISTENCIA SANITARIA (IAAS) Y DE PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES (PMR)

1.1. Infección Asociada a Asistencia Sanitaria (IAAS).

Veníamos llamando Infección Nosocomial (I.N.) a aquella que es "infección adquirida en un Hospital y que no estaba presente (ni en periodo de incubación) en el momento del ingreso del paciente". Recientemente se han redenido como Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria (IAAS) y debe tenerse presente que puede existir asistencia en "Hospitales" y asistencia en "atención ambulatoria". En el nuevo término se incluyen además las producidas en no hospitalizados pero que la contraen como consecuencia de actividades profesionales que se han producido al ser cliente del Sistema Sanitario (Hospitalización a domicilio con vía vascular para aplicaciones; cuidado de lesiones abiertas en su cuerpo para cura; Hemodiálisis ambulatoria; asistencia sanitaria en residencia tipo Centro Geriátrico o de larga estancia; ingreso previo en Hospital de agudos durante 48 horas o más en los 90 días previos, a la presentación de una bacteriemia; y otras), que englobamos para pacientes "no hospitalizados pero en contacto con el Sistema Sanitario". Los patrones de Resistencia a antimicrobianos son superiores en las cepas aisladas en el medio hospitalario, respecto del medio ambulatorio. Debe resaltarse que en Instituciones cerradas asistenciales-sociales

como son los Centros de Atención a la tercera edad, o de Atención a Minusválidos Psíquicos o Físicos, también se plantean problemas de manejo de patógenos con resistencia importante a los antimicrobianos.

La reducción a cero y en todo momento para todo enfermo asistido, es una utopía. Es inevitable un cierto riesgo ligado a cualquier procedimiento invasivo en cuanto asistencia sanitaria.

Hoy tenemos perfectamente establecidos los “criterios de inclusión” para definir una IAAS cualquiera que sea la sensibilidad antimicrobiana del patógeno responsable y así tenemos:

- 1.- Infección con **inicio día 3º o posterior** al ingreso hospitalario: paciente que presenta signos y síntomas por los que debe recibir tratamiento
- 2.- Inicio antes del 3º día, pero con antecedente de ingreso con infección activa o desarrollada en los **dos días previos y procedente de otro Hospital** de agudos (en el que ingresó con patología infecciosa ahora presente)
- 3.- En los días 1º y 2º tras **aplicación dispositivo invasivo**: si se le ha aplicado tras el ingreso un dispositivo invasivo (aún de uso intermitente) en los días 1º ó 2º, de lo que resulta infección antes del día 3º
- 4.- Calificada como **infección quirúrgica (IQ)**: si se cumplen los criterios de “infección del lugar (sitio) quirúrgico tras intervención” y que puede ser de tres modalidades: **IQ-S** (piel y tejido celular subcutáneo), **IQ-P** (tejidos blandos profundos-fascia pared muscular), e **IQ-O** (de órgano/espacio); y fue intervenido en los **30 días previos** a la aparición de infección activa. En caso de colocación de **implante** en la intervención quirúrgica, este tiempo se prolonga hasta **1 año** (completo siguiente a la intervención) y si la infección estuviera relacionada con el procedimiento quirúrgico (IQ-P; IQ-O)
- 5.- Por **Cl. difficile** si la enfermedad aparece el 3º día o después; o también en caso de proceder de alta previa de otro Hospital de agudos en los últimos 28 días

1.2. Definiciones Estandarizadas de Patógeno Multirresistente. (PMR).

En esta Sesión Científica nos vamos a centrar en estas IAAS, pero además a la etiología bacteriana que nos amenaza, por cuanto son bac-

terias que han adquirido muy importantes mecanismos de resistencia antibiótica y son motivo de preocupación especial en España y en el contexto internacional, en relación a las dificultades terapéuticas que se nos presentan, por agotamiento del arsenal antibiótico terapéutico en casos concretos. Esta RANM tiene recogido en su Diccionario de Términos Médicos (2012) el de MULTIRRESISTENTE y define como adjetivo: “Resistente a múltiples fármacos”, especificando en OBS (observación de lema): “se usa con frecuencia en un sentido más restringido, referido tan sólo a los microbios patógenos resistentes a múltiples antibióticos...” (página 1118).

Existe un “Documento de Definiciones Estandarizadas (interim) para la Resistencia Antibiótica Adquirida” establecido tras los estudios (iniciados en Enero 2008) que finalizaron en Septiembre 2010, y que fueron llevados a cabo por ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) y el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention-USA*). Es su fin el uso en los Programas de Vigilancia de los principales patógenos con resistencia adquirida, y con el objetivo de fijar las bases para comparaciones en Salud Pública y con propósitos epidemiológicos (no se ponderan las resistencias intrínsecas). Se concretan a las bacterias *Staph. aureus*, *Enterococcus spp.*, ciertas *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.*. No se incluyen en estas definiciones otras bacterias como *Strep. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ni *Mycobacterias*. Las definiciones se expresan en tres términos exclusivamente para las bacterias arriba señaladas y que son: **MDR** (*multidrug-resistant*); **XDR** (*extensively drug-resistant*); **PDR** (*pandrug-resistant*); perteneciendo las tres al calificativo general de **MDROs** (*multidrug-resistant organisms*) o para nosotros patógenos multirresistentes (PMR). Se han fijado internacionalmente cinco tablas en las que se listan los Agentes (antibióticos) y las Categorías (familias de antibióticos en las que quedan clasificados), para cada bacteria concreta. Queda definida la bacteria como MDR o XDR o PDR tras conocerse para cada aislado el resultado de, sensible, intermedia o resistencia (S/I/R) por antibiograma, concretado a los efectos de esta clasificación. En el Laboratorio se aplican los *break-point* clínicos para cada cepa clínica de paciente, quedando definida la concreta resistencia adquirida que presentaba. Las 5 tablas especificadas son para las bacterias siguientes: 1) *Staph. aureus* (con 17 categorías y 22 agentes-antibióticos), SAMR (*Staph. aureus* Meticilina-Resistente) es considerado MDR; 2) *Enterococcus spp.* (con 11 categorías y 17 agentes-antibióticos); 3) *Enterobacteriaceae* (excluidas *Salmonella spp.*,

Shigella spp. y algunas otras, según qué agente y por sus resistencias intrínsecas), especialmente *K. pneumoniae* y *E. coli* (con 17 categorías y 31 agentes-antibióticos); 4) *Pseudomonas aeruginosa* (con 8 categorías y 17 agentes-antibióticos); y 5) *Acinetobacter spp.* (con 9 categorías y 22 agentes-antibióticos). Se define como **MDR** cuando la bacteria es NO sensible a ≥ 1 Agente-antibiótico en ≥ 3 de las Categorías; **XDR** cuando la bacteria es NO sensible a ≥ 1 Agente-antibiótico, en todas las Categorías salvo ≤ 2 de las Categorías; y **PDR** cuando es NO sensible a todos los Agentes-antibióticos, y en todas las Categorías. Con ello desde el ECDC se persigue detallar las definiciones para basar en ellas los Programas de Vigilancia de los PMR, dada su importancia actual para análisis comparativos y de tendencias en, y entre países.

2. VARIABILIDAD GENÉTICA DE LAS BACTERIAS.

Los microorganismos en general evolucionan sobre su “variabilidad genética”. Los fármacos antibacterianos ejercen presión selectiva sobre las poblaciones de microorganismos con las que contactan, ejerciendo “capacidad selectiva” sobre los que poseen mecanismos moleculares que les confirmen resistencia, como capacidad adaptativa a un medio ambiente próximo desfavorable. Es la selección de cepas bacterianas mutantes con resistencia a antibióticos (R-ATB) por la propia anti-bioterapia.

Muy diversos “mecanismos moleculares” en los que se basa este fenómeno de la resistencia son conocidos y se progresa espectacularmente en ello. El más simple es el “cambio microevolutivo”, basado en la presentación de “mutaciones puntuales” (por modificaciones en las bases de nucleótidos de su genoma), pero también existen de “mayor entidad molecular”. Son más complejos los “cambios macroevolutivos” que llevan a reordenamientos de mayor composición molecular genómica bacteriana y que son consecuencia de la interacción sobre una bacteria (hasta entonces sensibles a determinados fármacos), de “otros componentes genéticos capaces de insertar, integrar o transponer” nuevo material genético, que lleva en sí el determinante molecular de la resistencia. A partir de tal fenómeno presentará *de novo* la bacteria, este cambio macroevolutivo. En ocasiones también, las bacterias “adquieren fragmentos de ADN procedentes de otras bacterias”, incluso de *Especies* y *Géneros* diferentes que encontrándose en su proximidad, especialmente interaccionan mediante los “fenómenos de transferencia

y recombinación genética”, los que dan lugar a determinada expresión de resistencia antibiótica. Podemos llamarlos “transmisión contagiosa” de la resistencia antibiótica.

El gran uso de los antibacterianos en la segunda mitad del S. XX, gracias al avance de la Medicina y que tantos beneficios ha generado a la humanidad, llevaba aparejado el riesgo de la presentación de los fenómenos de la resistencia bacteriana a los fármacos que se incorporaban como armas terapéuticas. La Industria Farmacéutica invertía grandes cantidades en los países desarrollados, en investigación de nuevos fármacos antiinfecciosos y al tiempo la agricultura, la ganadería y la industria alimentaria, también los utilizaban para su progreso. En los albores del siglo XXI ya no hay tanta inversión por parte de la Industria Farmacéutica en la investigación de moléculas nuevas antibacterianas, el capital invertido es menor porque su rentabilidad es menor actualmente, y como consecuencia de todo lo expuesto, las bacterias se encuentran con gran presencia de antibióticos en el medio ambiente (incluido suelo y medio acuático), pero no frente a nuevas moléculas, por lo que se expanden los soportes moleculares de resistencia entre muy diversas *Especies* de gran interés médico y mas frecuentemente entre aquellas que forman parte de la microbiota que habitualmente interacciona en los seres humanos. Es por otro lado destacable el que el gran desarrollo de la Medicina y Cirugía, conlleva mayor atención especializada en Centros Sanitarios, donde confluyen pacientes que requieren procedimientos invasivos, quirúrgicos, y de cuidados de enfermería muy agresivos en ocasiones, con los que hipotéticamente se pueden generar más puertas de entrada a las bacterias en un organismo humano. También debe destacarse que el progreso socioeconómico conlleva mayor número de personas-dependientes, así como que el avance médico y quirúrgico con el gran desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas y terapéuticas coadyuva a la elevación de la vida media y a mantener mayor cifra de esperanza de vida (especialmente en los inmunocomprometidos), lo que da lugar a la presencia creciente de pacientes más vulnerables a la agresión por microorganismos oportunistas, entre los que se encuentran patógenos que expresarán resistencia antibiótica adquirida.

Podemos considerar como muy variables, las fuentes de nuevos genes de resistencia antibiótica. Las bacterias adquieren pues “bases moleculares cromosómicas o extracromosómicas”, en las que radican las informaciones genéticas para expresión de resistencia a fármaco concreto antibacteriano, pero ello se complica cuando la información

genética lleva en sí, la codificación para multirresistencia antibiótica. Cuando esto ocurre (independientemente de la resistencia natural de ciertas bacterias) nos referimos pues a Patógenos Multirresistentes (P.M.R) también llamados MDROs que han adquirido la resistencia a antibióticos capaces de generar, a veces “infección asintomática-colonización” (portadores de PMR que se identificarían con análisis microbiológicos de “cultivos de vigilancia activa-CVA” de ciertas zonas anatómicas del individuo, mediante la aplicación de técnicas bacteriológicas selectivas), y en otras ocasiones capaces de generar “enfermedad infecciosa” también contagiosa, en la que se describen (con las controversias correspondientes) modificaciones en su capacidad de virulencia, patogenicidad y en ocasiones consecuencias de letalidad.

Las cepas de PMR pueden transmitir mediante muy diversos fenómenos (bien de forma vertical a su clona de descendientes o bien de forma horizontal a otras bacterias con las que conviven), los genes de resistencia o elementos móviles que les portan, viniendo todo ello a complicar el difícil manejo asistencial (diagnóstico, terapéutico y preventivo), que plantean los pacientes que pudieran presentar “enfermedad infecciosa” o “colonización” o “ambas situaciones”, por cepas de PMR. Esta situación da lugar a grandes problemas de estrategias asistenciales en las llamadas Unidades de Alto Riesgo, exigiéndose singulares medidas de asistencia, en las intervenciones o en los procedimientos de colocación/mantenimiento de dispositivos médicos y de todo cuidado de enfermería. De igual forma la atención a la limpieza e higienización tanto del “entorno donde se asiste” a tales patologías, como al “propio paciente”, conllevarán dedicación especializada, tanto para la evolución clínica del paciente, como para el bloqueo de toda posibilidad de transmisión cruzada a otros pacientes atendidos en la misma Unidad, así como también para el propio personal trabajador sanitario encargado de su atención. Las actuales condiciones de mayor presencia de población de tercera edad o de discapacitados en la sociedad desarrollada, también coadyuvan como factores de riesgo, por cuanto existen personas institucionalizadas en las que pueden situarse estos PMR. Los intercambios de paciente concreto, entre diferentes Centros Asistenciales, puede conllevar el transporte de PMR entre Instituciones, Hospitales o Centros Asistenciales radicados en la Comunidad (no Hospitales), con el consiguiente riesgo de transmisión cruzada. Debemos señalar la preocupación hoy existente también respecto de la circulación y movimientos de personas entre Estados

e incluso Continentes, lo que puede conllevar la intercambiabilidad de cepas bacterianas (PMR) de unos a otros, lo que incluso ha llevado recientemente a ciertos Estados a ser exigentes respecto de la recepción de enfermos procedentes de terceros países, cuando llevan destino a Centros Asistenciales del país receptor. En algunos de estos a la llegada, se les somete a “estudios microbiológicos con cultivos de vigilancia activa (CVA), y a la aplicación de medidas de aislamiento”, hasta obtener test microbiológico de diagnóstico rápido, cuyos resultados analíticos permiten derivar, la decisión asistencial a llevar a cabo tras el inmediato ingreso, y en su caso a la aplicación protocolizada, con comunicación a las Autoridades Sanitarias correspondientes (*v.gr.* Francia). Es objetivo evitar la importación desde países endémicos, y la diseminación clonal, como se ha demostrado desde Marruecos con el PMR cepa *K. pneumoniae* OXA-48 y ST-395 (secuencia tipo), con muy difícil patrón de R-ATB para su tratamiento.

Para diagnosticar estos PMR, microbiológicamente se requieren adaptaciones (que muy recientemente se están aplicando) en los test diagnósticos al uso, que permiten el diagnóstico de certeza y/o sospecha en los Laboratorios Microbiológicos Hospitalarios, que generalmente se apoyan luego, en Centros de Referencia para la vigilancia de la circulación de tales PMR y su trazabilidad como clonas. Fenómeno de especial interés es la “aparición de brotes” por estos PMR, que son seguidos con especial atención a nivel de ciertos Servicios Asistenciales, por cuanto no es solo el riesgo de transmisión cruzada el presentado, sino también la dificultad terapéutica que algunas cepas hoy presentan, por cuanto ciertas bacterias expresan resistencia antibiótica a los denominados “antibióticos de última línea”, de los que se dispone en los Servicios de Farmacia Hospitalaria para hacer frente a ciertas patología y nos quedaríamos sin opciones terapéuticas antibióticas actualmente.

Desde el punto de vista microbiológico se progresa en el conocimiento de los Plásmidos; y de los Elementos genéticos transponibles como son Trasposones (Tn), de las Secuencias de Inserción (S.I), e Integrones (elementos de integración hoy diferenciados en 5 Clases, de los que los de la Clase 1 son los más encontrados). De ellos conocemos que en ocasiones se comportan como “cassettes genéticas móviles”, desempeñando un papel clave en la propagación de los genes de Resistencia adquirida a agentes antibióticos entre bacterias, pudiendo llegar a la multiresistencia por su sola presencia en una bacteria.

3. LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA EN LOS PMR

La Microbiología y la Biología Molecular como expresión de su alto nivel de desarrollo actual, han llegado a valorar diversos “mecanismos de resistencia” que expresan variadamente los PMR, como regulación de base genética. Pueden ser “naturales” para *Especies* concretas o por el contrario “adquiridos” por distintos mecanismos, que se denominan a veces de Transferencia y Recombinación genéticas. Estos se dan bien en bacterias de la misma Especie o entre Especies diferentes e incluso de Géneros diferentes, que conviven en un hábitat común para la transferencia espacial concreta, de la que derivan nuevas clonas de resistencia con nuevos fenotipos de resistencia, lo que limita extraordinariamente el arsenal terapéutico de los Facultativo clínicos. Es una amenaza no sólo por la mayor virulencia que pueden expresar, sino por la posibilidad de encontrarnos sin disponer de antimicrobianos para su tratamiento clínico, con lo que supone como riesgo de diseminación entre pacientes, máxime en brotes como se generan en ocasiones y en áreas asistenciales definidas como de alto riesgo.

Las bacterias que hoy consideramos, pueden expresar en clínica humana no solo un mecanismo de resistencia, sino en ocasiones dos o más de estos (de entre los ocho que actualmente conocemos) y entonces estamos ante la Multirresistencia Antibiótica. Así debemos citar como mecanismos de resistencia en las bacterias, los siguientes: 1) Alteración enzimática; 2) Disminución de la permeabilidad de ciertas membranas (bicapa interna de lípidos; porinas; y membrana externa); 3) Bombas de expulsión activa-*efflux*; 4) Modificación de las dianas estructurales o funcionales; 5) Amparo del sitio-diana; 6) Sobreproducción de la diana; 7) Desarrollo auxotrófico para ciertos factores de crecimiento; y 8) Unión a la propia molécula antibacteriana mediante un número mayor de sitios de falsa unión.

De estos mecanismos debemos hacer algunas consideraciones, así entre las “alteraciones enzimáticas” tiene especial importancia la presencia de las Beta-lactamasas (codificadas por genes cromosómicos o extracromosómicos, o en los integrones). La “Penicilinasas” primera descrita, lo fue en 1940. Se describieron, primero la “Betalactamasas plasmídica de espectro reducido tipo TEM” (1965) y posteriormente las derivadas y las SHV. Más adelante se describen las “Betalactamasas de espectro extendido (BLEE/ESBL-*Expanded-Spectrum β-lactamase*)”, que derivan de las de espectro reducido (TEM-1, TEM-2 y SHV-1) y estas han venido a suponer un salto cualitativo en cuanto a dificultades

diagnósticas microbiológicas, así como en cuanto a dificultades terapéuticas, lo que conlleva pérdida con el tiempo, de arsenal terapéutico.

También fueron descritas las “Betalactamasas cromosómicas” de especies no enterobacterias (CTX-M), generadoras de resistencia a penicilinas, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y aztreonam, pero no a cefamicinas (cefexitina, cefminox), ni carbapenémicos; tales betalactamasas sí eran inhibidas por ácido clavulánico y tazobactam. También consideradas BLEE/ESBL están las Amp-C (cAmp-cromosómicas y pAmp-C plasmídicas), pero no son inhibidas por ácido clavulánico. En la hiperproducción de la enzima se expresa resistencia a cefalosporinas de 3ª generación.

Las betalactamasas fueron revisadas por Ambler en 1980, y se clasificaron en diferentes Clases moleculares, como A, B, C y D, con sus características singulares y diferenciales respecto de la resistencia. En *Staphylococcus aureus* se valoraron las primeras y se constató desde entonces, la amenaza de su diseminación con efectos clínicos. Más adelante se identificaron en bacterias Gramnegativas (BGN). Hoy se maneja la clasificación para betalactamasas de Bush-Jacoby-Medeiros con 11 Grupos: (1, 2a, 2b, 2be, 2br, 2c, 2d, 2e, 2f, 3 y 4) y se han descrito varios centenares con sus secuencias de aminoácidos modificados. Las betalactamasas generalmente en clínica podían inhibirse con la utilización de sus Inhibidores, que se incorporaron al arsenal terapéutico, pero con el avance del tiempo han venido estos perdiendo utilidad.

Las denominadas carbapenemasas son betalactamasas que producen la hidrólisis de los Agentes-antibióticos de la Categoría carbapenémicos (imipenem ...) y también actúan sobre los demás betalactámicos. Destacan hoy cepas que expresan resistencia a carbapenémicos como son las bacterias Gramnegativas no fermentadoras (BGNNF) *Acinetobacter baumannii* y *Ps. aeruginosa*, y ciertas fermentadoras como Enterobacterias. Entre las “Betalactamasas clase D que hidrolizan a Carbapenémicos (CHDLs-carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamases)” situada está OXA-48 (oxacilinas) aislada por primera vez en Estambul (Turquía) en 2001, como describe Poirel L, con expresión de brotes significativos entre Mayo-2006 (con SHV-12), y Enero-2007 (con CTX-M-15).

Expresaba multirresistencia (PMR) con alto nivel de resistencia a todos los betalactámicos incluidas las cefalosporinas de amplio espectro, cefamicinas, monobactámicos y carbapenémicos. OXA-48 se diferencia de otras betalactamasas tipo OXA y así se ha descrito identidad de aminoácidos sólo del 46 % (con OXA-10); 36 % (con

OXA-23); 32 % (con OXA-40); y 21 % (con OXA-1). Luego se ha ido conociendo que conjuntamente puede “coexpresarse multirresistencia”, por la presencia de genes productores de betalactamasas Clase A de espectro ampliado (tipo BLEE/ESBL) como SHV-2a; y de betalactamasas de espectro reducido como TEM-1 y OXA-47; así como coexpresa patrones de resistencia a alto nivel por afectación de proteínas de membrana externa (OMP *outer membrane protein*). En España esta descrita OXA-48 en *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. oxytoca*, y *Raoutella ornithinólítica*. Análisis estructurales revelan que es similar a la betalactamasas de reducido espectro de clase D, tipo OXA-10. OXA-48 presenta alta eficiencia catalítica para imipenem.

Y las betalactamasas con actividad carbapenemasa de mayor interés, pertenecen a las clases moleculares: clase A (no metaloenzimas) unas cromosómicas (IMI/SME) y otras plasmídicas (KPC); clase B (son metalobetalactamasas que necesitan iones Zn para la hidrólisis del antibiótico) y entre ellas IMP, VIM, SPM, GIM, SIM, AIM, y las de reciente descripción de clase B (NDM-1); y las de clase D destacando la OXA-48 muy extendida entre enterobacterias.

De esta última recientes estudios y observaciones epidemiológicas explican la aparición no solo en países de África Norte; sino también en Oriente Medio, Turquía e India, apareciendo cada vez de forma más importante en Europa e incluso en forma de brotes por ciertas bacterias Gramnegativas con tipo OXA-48 y sus variantes OXA-48-like.

Los genes *bla*-OXA-48 están generalmente ligados en su diseminación, a plásmido autotransferible, sin portar adicionales genes de resistencia. La bacteria con tal gen de resistencia, presenta alto nivel de resistencia a penicilinas y carbapenémicos.

Se ha descrito la presencia en la misma cepa junto a OXA-48, de otros determinantes de BLEE/ESBL como SHV-12 y CTX-M-15. En España y en nuestro medio recientemente se ha descrito en hospitalizados en Unidades de Alto Riesgo *K. pneumoniae* con OXA-48 y CTX-M-15 (Carbapenemasa y BLEE/ESBL). Con OXA-48, esporádicos casos se venían describiendo y hasta hoy 2012, están descritos en los países Europeos de Alemania, Bélgica, España, Eslovenia, Francia, Holanda, Italia, Irlanda y Reino Unido. Cinco variantes de OXA-48 habían sido previamente descritas y son OXA-162, OXA-181, OXA-204, OXA-232 y OXA-163 (esta última con pequeño efecto sobre carbapenémicos). Las descripciones con los países en los que hubo las primeras descripciones para las variantes de OXA-48 han sido; OXA-162 (Turquía), OXA-163 (Argentina), OXA-181 (India y posteriormente Holanda, N. Zelanda,

Francia), OXA-204 (Argelia y Túnez), OXA-232 (India, Isla Mauricio y Francia), y más recientemente en 2012 OXA-244 (España), y OXA-245 (España). En España la detección clonal en Laboratorios de Referencia (Instituto Salud Carlos III-Majadahonda) indica diseminación clonal y hoy conocemos al menos 3 clonas, utilizando los test PFGE y MLST (*multilocus sequence typing*), como son OXA-48 y las clonas con nuevas betalactamasas con actividad Carbapenemasa como OXA-244 y OXA-245. Los genes de resistencia son caracterizados por PCR y Secuenciación de ADN. Los plásmidos vectores del gen de resistencia han sido estudiados por PFGE (ECP) con S1 (digestión por nucleasa del ADN genómico). Un autotransferible plásmido IncL/M (grupo de incompatibilidad) de 62,3 kb es el que porta el gen *bla*OXA-48, flanqueado por la Secuencia de Inserción IS1999. Observaciones actuales sobre la diseminación de cepas OXA-48 están relacionándola con la expansión referida de un Plásmido simple, entre diferentes Enterobacterias.

Mecanismo también de resistencia por alteración enzimática del antibiótico pero bien diferente, es el de “enzimas modificantes” de otras Categorías-familias de antibióticos distintos (no betalactámicos) y con especial interés clínico. Así tenemos las producidas por ciertas bacterias capaces de “modificar a los aminoglucósidos” (mediante acetilación, adenilación o fosforilización); así como las “inactivantes” de cloranfenicol, de tetraciclinas, de macrólidos, de cetólidos, de lincosamidas y estreptograminas.

Describimos algunos de los principales mecanismos de la resistencia antibiótica en los PMR hoy amenazas.

- Para *E. coli*. Es la producción de betalactamasas, la expresión enzimática (desde genes que codifican en la bacteria resistente) responsable de la hidrólisis del anillo betalactámico del antimicrobiano con daño del agente antibiótico, que ya no actuaría sobre los puntos químicos-diana que son los PBP (*penicillin-binding-protein*). La resistencia a penicilinas como ampicilina/amoxicilina es ejemplo de ello, siendo el soporte genético, un plásmido que codifica para “betalactamasas de espectro reducido” tipo TEM, en ocasiones tipo SHV. La resistencia a las cefalosporinas de 3ª generación, es en mayor parte por “betalactamasas de espectro ampliado o extendido (ESBL/BLEE)” y así lo es para cefotaxima, ceftriaxona, y ceftazidima por sólo cambios en pequeño o mayor número de aminoácidos en las enzimas, pudiendo afectar también a las de 4ª generación y a los monobactámicos. En los últimos años han aparecido otras enzimas que confieren resistencia y dentro de las BLEE/ESBLs, se incorporan las cefalosporinasas como CTX-M con amplia disemina-

ción actual. Más de 250 variantes de BLEE/ESBLs de interés clínico se conocen. Otro mecanismo de resistencia a las cefalosporinas de 3^a generación, es por la síntesis de “betalactamasas tipo cAmp-C, cromosómicas” o variantes (cefamicinasas) codificadas por plásmidos derivados tipo (pAmp-C), pero quedan sensibles a cefalosporinas de 4^a generación y carbapenémicos. Las “betalactamasas cromosómicas” tipos CTX-M-15 están extendidas hoy en Europa. En EE.UU preocupan las de tipo CMY-2 (Cefamicinasas). Recientemente emergen cepas de *E. coli* con resistencia a carbapenémicos, por “disminución de la permeabilidad” o “síntesis de enzimas con actividad Carbapenemasa” como las Metalobetalactamasas tipos VIM, IMP, o NDM o las serina-carbapenemasas, similares a las expresadas por cepas de *K. pneumoniae* denominadas KPC. Ellas expresan resistencia a todos los antimicrobianos betalactámicos o a su mayoría. Recientemente entre las ESBL/BLEE, se describen las enzimas tipo OXA que dan lugar a resistencias frente a ampicilina, cefalotina, oxacilina y cloxacilina con escasa inhibición por ac. clavulánico. Entre las OXA-tipo, se encuentran enzimas con alta actividad Carbapenemasa con la OXA-48 y otras denominadas OXA-like, descritas también en España, pero más en cepas *K. pneumoniae* que en *E. coli*, siendo una amenaza muy preocupante por cuanto nos limita hoy el uso de carbapenémicos que teníamos para el manejo principal de cepas Enterobacterias productoras de ESBL/BLEE.

El problema es más amenazante cuando las cepas de *E. coli*, al igual que otras Enterobacterias, llevan los mecanismos genéticos que expresan múltiples betalactamasas. Ha sido descrita coexpresión de resistencia a betalactámicos y carbapenémicos al estar presentes en la misma cepa.

La resistencia a Fluorquinolonas en *E. coli* está sustentada en bases genéticas muy variadas como las que van acumulando “mutaciones paso a paso”, en regiones que codifican las subunidades de la enzima girasa-DNA (*gyrA* y *gyrB*), así como en la enzima DNA-topoisomerasa IV (*par C*). Otras pueden generar “mecanismos de expulsión” de la FQ, además de “modificaciones de ciertas proteínas de la membrana externa (porinas)”, expresando R a FQ. Otras cepas más recientemente descritas expresan proteínas mediadas por plásmidos como son las “Qnr-proteínas que protegen” a la proteína DNA topoisomerasa natural bacteriana. También la “enzima acetilante” de aminoglucósidos AAC(6') Ib-cv, puede dar lugar a resistencia a FQ por la acetilación de estos. En ocasiones se asocian a enzimas CTX-M y CMY-tipos, lo que aumenta su patrón resistencia.

La resistencia a Aminoglucósidos puede ser por “metilación de subunidades a nivel ribosomal”, o porque sintetiza la bacteria “enzimas inactivantes” tipo acetilante, adenilante o fosforilante, dejándoles como antibióticos sin acción; recientemente preocupa Arm-A-16S que da lugar a resistencia a todos los Aminoglucósidos, siendo más amenazante cuando además lleva la cepa, capacidad carbapenemasa.

- Para *K. pneumoniae*. Los mecanismos en los que basa su resistencia a los antimicrobianos, son muy parecidos a los descritos para *E. coli*, y con base genética en “plásmidos” generalmente. A veces en “soporte cromosómico” codifica betalactamasas tipo SHV expresando resistencia intrínseca a las aminopenicilinas.

Las Carbapenemasas identificadas en cepas de *K. pneumoniae* (KPC productoras) han generado gran problema recientemente en los EE.UU y en Europa (Grecia, Italia) e Israel. La producción de Carbapenemasas tipo VIM-Metalobetalactamasa, está siendo descrita en muy alto porcentaje en Grecia. Otro tipo de reciente aparición, base de la resistencia a carbapenémicos es la de la enzima Metalobetalactamasa (NDM-1) New-Delhi descrita en Suecia de enfermo procedente de India y en cultivo de orina aislada en 2008 y publicada en 2009 (Yong D, y Toleman NA). Es enzima con expansión a otros países. De las betalactamasas debe describirse por preocupante amenaza actual en ciertos Estados Europeos y entre ellos España, la de clase D denominada OXA-48 codificada desde el gen *blaOXA-48*, en cepas de *K. pneumoniae* aisladas en pacientes generalmente asistidos en Unidad de Alto Riesgo (v.g. UCI). Esta confiere resistencia a betalactámicos (no a las cefalosporinas de amplio espectro) y a carbapenémicos (expresada a veces con bajos niveles de resistencia, lo que requiere con especial grado de sospecha en los Laboratorios de Microbiología, conllevando dificultad diagnóstica, sobre todo para antibiogramas en sistemas analíticos automatizados). Recientemente en España al igual que otros Estados Europeos (a diferencia de EE.UU donde se expresan otras como metalobetalactamasas) preocupa la “asociación en una misma cepa, de los mecanismos de resistencia OXA-48 u OXA-like, junto con los de ESBL/BLEE como CTX-M-15”, dando lugar a cepas muy resistentes a betalactámicos y carbapenémicos, junto a otros antibióticos. Esto lleva hoy en España y otros países a la presencia de clones de patógenos multirresistentes (PMR) amenazantes de incapacidad terapéutica clínica con los fármacos antimicrobianos actualmente disponibles, con las repercusiones que ello conllevaría y con tendencia a que desde enfermos (y a veces portadores-colonizados a nivel intestinal), puedan

transmitirse estas cepas en ciertas áreas asistenciales y causen “brotes” serios como infección cruzada. Nos está llevando al uso del antibiótico Colistina (polimixina E) hasta ahora de uso restringido y a la necesidad de rigurosas estrategias de Precauciones Universales, además de aislamientos para Control de la Transmisión. Hay ciertas expectativas con la posible asociación antibiótica de cefotaxima, ceftarolina y el nuevo inhibidor de betalactamasas NXL-104, pero hoy no disponemos de esta opción terapéutica todavía.

- Para *Pseudomonas aeruginosa*. Es necesario especificar que es común su multirresistencia por “mecanismos de impermeabilidad” a través de su proteína de membrana externa expresión de resistencia intrínseca. Disponemos de moléculas antibióticas antipseudomonadales en clínicas eficaces como FQ, aminoglucósidos, ciertas betalactámicos (piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime, carbapenémicos, no ertapenem) y colistina. Pero tenemos la amenaza de adquisición de resistencia múltiple (aunque no tan grave en la actualidad como hemos visto para *K. pneumoniae*) en base a la adquisición de diversos mecanismos de resistencia y entre ellos debemos citar algunos: “Mutaciones puntuales” en topoisomerasas (resistencia a FQ), en “proteínas ribosomales” (resistencia a aminoglucósidos); Desrepresión mutacional para la “Betalactamasa cromosómica Amp-C” (resistencia a penicilinas y cefalosporinas anti-pseudomonales); “Pérdida de proteínas de membrana externa” por mutación, lo que confiere resistencia a carbapenémicos; Mutaciones que generan “bombas de expulsión” (resistencia a betalactámicos, FQ y aminoglucósidos); adquisición de nuevos genes de resistencia en plásmidos que codifican betalactamasas; “enzimas inactivantes” de aminoglucósidos; “metalobetalactamasas” frente a carbapenémicos; y “metilasas a nivel ribosómico” que confieren resistencia frente a todos los aminoglucósidos y a alto nivel.

Para patógeno tan ubicuitario y tan poco exigente en cuanto a factores de crecimiento, es una amenaza la “presencia de múltiples de estos determinantes genéticos de resistencia”, en la misma bacteria pues queda notablemente mermado el arsenal de antimicrobianos en el manejo clínico, conllevando agregado el riesgo de diseminación de tales clonas de cepas PMR, con el consiguiente riesgo de brotes en la asistencia sanitaria.

- Para *Staphylococcus aureus*. Debemos centrarnos en la resistencia a Meticilina (Oxacilina) y betalactámicos; y excepcionalmente a linezolid. Desde el adquirido gen de resistencia denominado *mecA*, se codifica, una “proteína fijadora de proteína modificada” denominada

PBP₂ (PBP_{2a}) con muy baja afinidad por los betalactámicos, (los que entonces ya no pueden dañar a la bacteria durante su fase de crecimiento logarítmico en la síntesis de su pared celular), confiriendo resistencia a tales fármacos. La detección de “resistencia a meticilina” (SAMR) es mediante cultivo en agar cromogénico o identificación por EIA (enzimo inmunoanálisis) de PBP-2a, o por PCR del gen *mecA* que forma parte de un elemento genético móvil “*cassette cromosómico estafilocócico (SCC mec)*” designado como tipos I al VII. Como factores de riesgo descritos de infección por SAMR deben tenerse en cuenta: paciente procedente Centros Geriátricos, colonización previa, ingreso hospitalario previo con tal patógeno, o haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses.

Amenaza el nuevo gen descrito como *mecAIag251*. Debe describirse que los niveles de resistencia en cepas mec-positivas presentan un amplio rango de resistencia, hasta llegar a alto nivel fenotípicamente. Hay pues “subpoblaciones con heterogeneidad de resistencia” entre cepas SAMR, siendo amenaza la presencia de variantes como subpoblación con “alta resistencia”. Existen “enfermos” y “personas sanas portadoras” con tales cepas SAMR (y en ocasiones el propio personal trabajador asistencial) que están “colonizados” en fosa nasal o axila o ingle y deben valorarse en clínica, máxime cuando hoy existen sistemas analíticos de Microbiología, llamados de despistaje (*screening*) para rápido diagnóstico de SAMR. Estos métodos rápidos ante ciertos pacientes concretos (establecidos en las estrategias específicas para su control como PMR) en caso de resultado negativo, también sirven en ocasiones para retirar aislamientos de contacto establecidos (empíricamente ante fundadas sospechas) en ciertas Unidades Hospitalarias, con el consiguiente ahorro de costes que todo ello conlleva. Ciertas cepas de *S. aureus* en ocasiones presentan resistencia a rifampicina, con mecanismo de resistencia por mutación en el “gen *rpo-B*” que da lugar a una RNA-polimerasa con baja afinidad para rifampicina y otras rifamicinas y que suelen ser seleccionadas ante monoterapia con rifampicina. Para disminuir esta amenaza (que hoy en España y Europa es ciertamente baja, 0,5 % para cepas de muestras invasivas), en caso de su prescripción, debe manejarse como terapia combinada antiestafilocócica en todos los casos.

Para *S. aureus* la resistencia a FQ está basada en “mutaciones” en *Par-C* y *Par-E* y/o en *Gyr-A*. A veces se asocia a resistencia por “bombas de expulsión”. Para *S. aureus* hay descrita resistencia a la oxazolidinona (linezolid), por “mutación en la diana proteica ribosomal

(23Sr-RNA)"; y a veces por adquisición del gen de resistencia natural denominado "*cfr (chloranfenicol-florfenicol-resistance)*" que rige la síntesis de metiltransferasa que actúa a nivel ribosomal. Pudiera ser una amenaza, pero hoy no es preocupante ni en Europa (0,06 % de cepas invasivas) ni en España.

El PMR *S. aureus* dispone de recientes moléculas (v.gr. Ceftarolina-Fosamil que es cefalosporina de 5ª generación) que incorporadas al arsenal terapéutico, limitarán su amenaza. En términos generales la Incidencia en Europa y de igual forma en España de cepas SAMR está estabilizada, quedando muy por debajo de lo actualmente registrado en otros países, donde estos PMR son hoy muy preocupantes, pero debemos estar atentos ante la amenaza y conocedores de que se dispone en la actualidad de un número de fármacos aceptables para tratar.

- ***Enterococcus spp.*** Es "intrínsecamente resistente" a amplio número de antibióticos (cefalosporinas, bajas concentraciones de aminoglucósidos y otros). Pueden en el medio hospitalario "adquirir además resistencias por transferencia de elementos móviles genéticos (plásmidos, transposones) y recombinación o mutación". Hay "resistencia a los betalactámicos", como consecuencia de: a) producción de betalactamasas (rara vez) y b) por sobreproducción y modificación de PBP especialmente PBP₅ (alto nivel de resistencia a penicilina en *E. faecium*). La resistencia a aminopenicilinas es rara en *E. faecalis* y sigue siendo primera opción terapéutica (en no alérgicos) la ampicilina, pero en *E. faecium* está incrementándose la presencia del subcluster policlonal CC₁₇ con resistencia a ampicilina.

Además de la "baja sensibilidad a los aminoglucósidos", ciertos enterococos adquieren mecanismos que generan "alta-resistencia a los aminoglucósidos" y así ocurre frente a la estreptomina por "mutaciones simples en la subunidad 30S-ribosómica"; o a los 8 aminoglucósidos por síntesis de varias "enzimas modificadoras-inactivantes" de tales antibióticos. Caso especial es por la llamada "enzima bifuncional fosforilizante- acetilante", que afecta hoy a Europa con alto nivel de resistencia a todos los aminoglucósidos (excepto estreptomina) y denominada APH (2") / AAC (6'), que además es responsable de la pérdida del efecto sinérgico entre betalactámicos y glicopéptidos.

La "resistencia a glicopéptidos" es especialmente alta en EE. UU (V.R.E) y preocupa al igual en Irlanda, Grecia, Portugal, Dinamarca y Reino Unido. En la Comunidad Europea se prohibió el glicopéptido avoparcina como uso veterinario para alimentación animal en 1998, ya que seleccionaba mutantes resistentes a glicopéptidos, que producían

enfermedad clínica, con graves consecuencias para la salud humana respecto del arsenal terapéutico. El mecanismo de resistencia es por “síntesis de precursores modificados” de la pared de enterococo, lo que genera baja afinidad por el glicopéptido y por ello resistencia. Dos fenotipos (de los 6 descritos que generan resistencia) son importantes en base a la presencia de un gen concreto, el *gen* Van A (alto nivel de resistencia a vancomicina y variable a teicoplanina), o *gen* Van B (variable nivel de resistencia a vancomicina y sólo a ella). Estos pueden encontrarse en las 2 especies (*faecium* y *faecalis*), aunque hoy en España con muy baja frecuencia (algo más en *E. faecium*) y se transfieren por plásmidos y por conjugación de transposones. Las cepas VRE son < 1 % en *E. faecalis* y de 1% en *E. faecium* para muestras invasivas en 2011 en España. Amenaza actual, son estos PMR en otros países, pero en España no.

4. ESTUDIOS DE VIGILANCIA.

4.1. Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos de los PMR en muestras invasivas en Europa

“Sólo de muestras invasivas” (líquido cefalorraquídeo y sangre)
el Estudio de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos en Europa (EARSS-EARS-Net) (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System-Network*), viene estudiando ciertas bacterias patógenas aisladas de graves procesos clínicos. En concreto son las Grampositivas *Staph. aureus*, *Strep. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, y *Enterococcus faecium*; y las Gramnegativas *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, las especificadas para vigilancia en los Laboratorios de Microbiología de un cierto número de Hospitales de cada uno de los 29 Estados (27 de la Unión Europea y 2 externos como Noruega e Islandia) y que reportan datos anualmente al Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades en Estocolmo (ECDC), de acuerdo con protocolo específico.

40 Laboratorios de Microbiología de España han reportado sus datos regularmente para valorar la Vigilancia de la Resistencia junto a otros Laboratorios europeos (es coordinador Dr. J. Campos del Instituto Salud Carlos III).

Debe especificarse que en el Estudio Europeo se vigilan “todos los aislados invasivos” tanto responsables de IAAS, como de infecciones

comunitarias y es muy orientativo al respecto, de las tendencias de los patrones de resistencia antibiótica.

En el Estudio (desde 2005 a 2011) especifican que solo de las Gramnegativas, han quedado incluidas 471.596 bacterias de muestras invasivas que han sido testadas en cada país de origen, conforme a los criterios CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) o EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) vigentes. De estas muestras, 344.700 correspondieron al microorganismo mayoritariamente aislado *E. coli*, 74.985 a *K. pneumoniae*, y 51.911 a *Ps. aeruginosa*. En los resultados de cada Estado se han obtenido diferencias respecto a los patrones de Sensibilidad/Resistencia (S/R) a los Agentes-antibióticos, expresión de las diferencias socio-económicas, de manejo de antibióticos y de los diferentes niveles asistenciales alcanzados en cada Estado, aunque hay mayor resistencia a los antibióticos en los países del Sur y del Este de Europa, respecto de los Nórdicos, en las bacterias vigiladas específicamente.

Describimos para las distintas bacterias que citamos, los resultados de mayor interés derivados del Estudio de Vigilancia en Europa y referidos los datos al último año recogido 2011 (EARSS-2011), de sólo muestras invasivas.

1.- *Escherichia coli* (2011).

- 1.1. Porcentajes de aislados invasivos con “Resistencia a las Cefalosporinas de 3^a generación” han sido: España = **12,0 %** vs. Europa: 9,1 % (sobre un número de cepas de esta especie n = 5.600 vs. n = 61.544 respectivamente). En España situada a nivel medio europeo, de tales cepas son productoras de ESBL/BLEE un **88,5 %**.
- 1.2. Porcentajes de aislados invasivos con “Resistencia a las Fluorquinolonas” han sido: España = **34,5 %** vs. Europa 20,9 % (sobre un número de cepas n = 5.597 vs. n = 62.488 respectivamente). España se encuentra situada como el 3^o país con mayor porcentaje de resistencia tras Chipre e Italia.
- 1.3. Porcentaje de aislados invasivos con “Resistencia a los Carbapenémicos”, en Europa se conoce el de **0,04 %** sobre un número de cepas n = 59.326, la mayoría reportados por Grecia. Para España sólo se aporta información de que su valor fue < 1 % en todos los años entre 2003 y 2011.

La resistencia de *E. coli* continúa **incrementándose**. La presencia de ESBL/BLEE y la resistencia combinada a Agentes-antibióticos de

3 Categorías-familias de antibióticos, es un grave problema que va en ascenso año a año entre 2005-2011, quedando muy limitadas las opciones terapéuticas para estas cepas multirresistentes. El uso de carbapenémicos que ello exige, está llevando por otro lado y además, a una complicación en el manejo de cepas que aparecen como Carbapenemasa-productoras, con su consiguiente riesgo de diseminación y exigencia de estricta aplicación de precauciones y adherencia a estrategias de control en cada institución asistencial, con especial referencia a las Unidades de Alto Riesgo (UCI Adultos, UCI Pediatría y ciertas Unidades con pacientes quirúrgicos o inmunocomprometidos o en diálisis).

2.- *Klebsiella pneumoniae* (2011).

- 2.1. Porcentajes de aislados invasivos con “Resistencia a las Cefalosporinas de 3^a generación” han sido: España = 13,4 % vs. Europa = **30,1 %** (sobre un número de cepas de esta especie n = 1.145 vs. n = 15.052 respectivamente).
- 2.2. Porcentajes de aislados invasivos con “Resistencia a las Fluorquinolonas” han sido: España = 17,0 % vs. Europa = **30,5 %** (sobre un número de cepas n = 1.145 vs. n = 15.329).
- 2.3. Porcentajes de aislados invasivos con “Resistencia a los Carbapenémicos” han sido: España = 0,3 % vs. Europa = **9,1 %** (sobre un número de cepas n = 1.144 vs. n = 14.594).

La resistencia de *K. pneumoniae* continúa **incrementándose**. La presencia de cepas ESBL/BLEE y Carbapenemasas positivas, constituye un serio problema desde el aumento que viene experimentándose entre 2008-2011. La información sobre cepas Carbapenemasa-productoras es limitada hasta hoy (octubre 2012) en el estudio EARSS-Net, pero preocupan otras recientes publicaciones científicas, que expresan la evolución de esta amenaza, refiriéndose no sólo a presencia en pacientes concretos, sino a la expansión de brotes epidémicos intrahospitalarios, con mayor incidencia en ciertos Estados europeos. En España empiezan a publicarse datos al respecto y expresan la auténtica amenaza en ciernes, que da título a nuestra Comunicación Científica de hoy en esta Real Academia de Medicina. España para el período 2008-2011, ocupa el 7º lugar respecto a frecuencia en porcentaje descendente, ocupando los lugares con mayor incidencia Grecia (70 %), Italia (25 %), y Chipre (15 %), seguidos de Malta, Hungría y Portugal, todos por delante de España.

3.- *Pseudomonas aeruginosa* (2011).

- 3.1. Porcentajes de aislados invasivos con “resistencia a las Cefalosporinas de 3^a generación antipseudomonadales” (Ceftazidima) han sido: España = 8,9 % vs. Europa = **14,24** % (sobre un número de cepas de esta especie n = 836 vs. n = 9.442) respectivamente.
- 3.2. Porcentajes de aislados invasivos con “resistencia a las Fluorquinolonas” han sido: España = **24,2** % vs. Europa = 22,5 % (sobre un número de cepas n = 838 vs. n = 9.606) respectivamente.
- 3.3. Porcentajes de aislados invasivos con “resistencia a los Carbapenémicos” han sido: España = 16,3 % vs. Europa = **18,6** % (sobre un número de cepas n = 390 vs. n = 9.734) respectivamente.

Es una de las más comunes bacterias aisladas en neumonía y bacteriemia (IAAS) especialmente en UCIs y preocupante por cuanto sus resistencias intrínsecas, a las que se añaden las resistencias adquiridas, nos limitan las opciones terapéuticas en graves pacientes. La tendencia está **estabilizándose** en los últimos años en términos generales en Europa, ocupando España situación media al respecto, pero exige, junto al uso prudente y óptimo de antibióticos, estrategias de alto nivel en su control, para evitar la transmisión cruzada.

4.- *Staphylococcus aureus* (2011).

- 4.1. Porcentajes de aislados invasivos con “Resistencia a Meticilina (Oxacilina)” (SAMR) han sido: España = **22,5** % vs. Europa = 16,7 % (sobre un número de cepas de esta especie n = 1.950 vs. n = 34.099) respectivamente.

España que arrojó porcentajes de incidencia más alto en años anteriores, es uno de los seis Estados Europeos que ha tenido descenso en 2011 junto a Bélgica, Francia, Alemania, Irlanda y Reino Unido, pese a ello estamos en posición décima en porcentaje de frecuencia decreciente europeo. Hay razones para pensar que la Estrategia de Contención, está dando buenos resultados como contención de la infección cruzada frente a este patógeno (aplicación rigurosa de aislamiento, limpieza de manos, screening de portador, y utilización de los test diagnósticos rápidos aplicables en pacientes de Unidades de alto riesgo en coordinación con los Laboratorios de Microbiología Clínica). De gran interés es ello en los Estados del Sur y del Este Europeo. En términos generales para toda Europa su incidencia está **estabilizada o en descenso**, pero están ocupando su lugar, las bacterias Gramnega-

tivas, y observamos como frente a ellas se dispone de menor arsenal terapéutico.

5.- *Enterococcus faecalis* (2011).

5.1. Porcentajes de aislados invasivos con “resistencia a Alto Nivel para Aminoglucósidos (Gentamicina)” han sido: España = **39,3 %** vs. Europa = 33,7 % (sobre un número de cepas de esta especie n = 917 vs. n = 7.843) respectivamente.

Estos porcentajes permanecen **estables** en España entre 2008-2011. España ocupa 7ª posición en el porcentaje de frecuencia decreciente para el período 2008-2011, superada por Italia, Hungría, República Checa, Luxemburgo, Lituania y Alemania.

6.- *Enterococcus faecium* (2011).

6.1. Porcentajes de aislados invasivos con “resistencia a Vancomicina” han sido: España = 1,5 % vs. Europa = **7,3 %** (sobre un número de cepas de esta especie n = 542 vs. n = 6.414) respectivamente.

Estos porcentajes muy bajos, permanecen **estables o tienden al descenso** en España y Europa, entre 2008-2011, a diferencia de EE.UU. donde es cuestión preocupante con graves brotes epidémicos en Hospitales. La relación del uso de otro glucopéptido como es la avoparcina (como antibiótico en los piensos-promotores del crecimiento en granjas de animales) y la resistencia, ha sido demostrada, y derivado de ello, se han aplicado medidas internacionales en Salud Pública y en Sanidad Animal para contener este problema (de cepas resistentes a glicopéptidos responsables de cuadros clínicos graves en humanos) con buen resultado hasta hoy día. Para 20 Estados que vigilan especialmente este fenómeno VRE (*E. faecium*), España está entre los que tienen muy bajo porcentaje de frecuencia respecto a estas cepas y en estas fechas 2012, no es un fenómeno preocupante como PMR concreto en IAAS, pero hay que estar atentos.

4.2. Aproximación a la Incidencia de PMR e IAAS en unidades de alto riesgo (UCIS-adultos) en España 2011.

Para mejor conocer los valores de las IAAS en las Áreas Asistenciales de alto riesgo, vamos a referir con detalle los porcentajes en la **Especialidad UCI de Adultos**, llevados a cabo por la Sociedad Española de Medicina Intensiva Críticos y Urgencias (SEMICYUC) y que elabora desde 2005 anualmente, con Protocolo común sobre Vigilancia de la

Incidencia (3 meses/año de Abril-Junio, sobre pacientes ingresados en tales UCIs de España con estancia superior a 24 horas y seguidos hasta el Alta o un máximo de 60 días). De los datos últimos disponibles (con datos referidos a todos los patógenos y no sólo PMR), en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva **ENVIN-HELICS** (*Hospital in Europe link for Infection Control Surveillance* 2004), citamos su Informe Anual 2011, último publicado (en 2012), y concretamos que pertenecen a 167 UCIs, con un número de 18.821 historias clínicas de pacientes (pertenecen a Hospitales con más de 500 camas el 47,24 % de los pacientes). Han sido recogidos los valores que corresponden a las **“4 principales localizaciones”** para cálculo de las Tasas de infecciones adquiridas como infección nosocomial (Incidencia-Densidad), durante su estancia en tales Unidades de Alto Riesgo y en base a los criterios de definición especificados en su Protocolo CDC-NNIS-1992 (*National Nosocomial Infections Surveillance*). Resultó Tasa de Incidencia para tales infecciones nosocomiales (IAAS seleccionadas) la de 11,26 episodios por 1.000 días de estancia en UCI. De ellas las tres grandes localizaciones por su mayor importancia, frecuencia y consecuencias clínicas y terapéuticas, han sido las siguientes con su respectivo valor de Densidad de Incidencia: 1) Neumonía asociada a ventilación mecánica (NA-VM) con cifra de Densidad de Incidencia = 9,41 por 1.000 días de V. M. (presencia específica del Factor de Riesgo); 2) Bacteriemia primaria y asociada a catéter = 3,28 episodios por 1.000 días de catéter venoso central (CVC); y 3) ITU (infección tracto urinario) relacionado con sondaje uretral = 4,31 episodios por 1.000 días de sondaje urinario. Tras conocerse los valores anualmente registrados en los Estudios de tal Sociedad, se llegó a la conclusión de la necesidad de implantación de dos brillantes Proyectos de prevención y seguridad, denominados Bacteriemia Zero (BZ) y posteriormente el otro Neumonía Zero (NZ), ambos Proyectos de Mejora de la Calidad en las UCIs, en las que han sido capaces de involucrar a las Consejerías de Salud de las distintas Comunidades Autónomas y al Ministerio de Sanidad.

Deseamos en esta Sesión Científica, resaltar lo especificado en el “Informe Anual de 2011” en su primera página al presentarlo y textualmente cita: *“un aspecto preocupante es el incremento de los patógenos resistentes expresados por los distintos marcadores de multiresistencia que monitorizamos desde hace años. El aumento de los pacientes colonizados o infectados por bacterias multiresistentes corresponden especialmente a los BGN, destacando los portadores de “betalactamasas de*

espectro extendido (1,86% de los pacientes ingresados), que por primera vez han superado a *Acinetobacter spp.* (1,48 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (1,36 %). Un aspecto preocupante de estos dos microorganismos es que la proporción de cepas resistentes a los ATB de uso habitual son extraordinariamente elevadas. Por el contrario *S. aureus* M-R se mantiene estable (1,57 %) y afortunadamente son excepcionales los enterococos resistentes a la Vancomicina, aunque sí se ha incrementado la proporción de *E. faecium*. A partir de este año (se refiere a 2012) se controlará "la presencia de otras dos amenazas, como son las enterobacterias productoras de carbapenemasas y el *Cl. difficile*"

Son valores de incidencia que deseamos exponer (de tal Informe ENVIN-2011) los referidos a bacterias concretas como PMR, en las siguientes localizaciones y como IAAS en tales Unidades:

- a) En Neumonías asociadas a V.M
 - a.1. Colonización/ infección por *Acinetobacter baumannii* = 16,69 % de los pacientes con Neumonía.
 - a.2. Colonización/ infección por Enterobacterias BLEE/ESBL = 14,38 % de los pacientes con Neumonía.
 - a.3. Colonización/ infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente = 13,22 % en los pacientes con Neumonía.
- b) En Bacteriemias primarias y asociadas a catéter (CVC)
 - b.1. Colonización/ infección por *Acinetobacter baumannii* multirresistente = 21,85 % de los pacientes con bacteriemia especificada.
 - b.2. Colonización/ infección por Enterobacterias BLEE/ESBL = 22,15 % de los pacientes con bacteriemia especificada.
 - b.3. Colonización/ infección por *Ps. aeruginosa* multirresistente = 15,38 % en los pacientes con bacteriemia especificada.
- c) En Infección tracto urinario (ITU) asociada a sondaje urinario.
 - c.1. Colonización/ infección por *A. baumannii* = 14,50 % en los pacientes con ITU-sondaje urinario.
 - c.2. Colonización/ infección por Enterobacterias BLEE/ESBL = 19,96 % en pacientes con ITU-sondaje urinario.
 - c.3. Colonización/ infección por *P. aeruginosa* multirresistente = 11,97 % en pacientes con ITU-sondaje urinario.

Lo expuesto nos da idea del muy notable valor que los PMR (que hemos especificado), tienen en la situación actual en España y en las UCIs de nuestros Hospitales. La vigilancia de Incidencia denota la responsabilidad de sus profesionales y el interés por el tema. Es ello ejemplo de la investigación prospectiva que estimamos necesaria lle-

var en los propios Servicios de Medicina Intensiva y por su personal especialista, para su control y contención.

4.3. Aproximación a la Prevalencia de PMR e IAAS en España-2012 estudio EPINE-EPPS (Pacientes hospitalizados).

También paso a exponer como ejemplo de Estudios de Prevalencia (que no de Incidencia) los resultados del Estudio Epine-2012 en pacientes ingresados efectuado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (se inició en 1990 y se realiza todos los años). Debemos resaltar que este año 2012, ha incorporado como Protocolo de Estudio, el definido por el ECDC como de Vigilancia de Prevalencia Puntual (*EPPS-European Point Prevalence Survey*) y pasa a denominarse **EPINE-EPPS-2012**. De los datos finales comentamos que para España este año, han participado 272 Hospitales con 53.916 pacientes, habiéndose registrado de ellos 4.106 pacientes que presentaban Infección Nosocomial (IN) y 9.570 pacientes con Infección de adquisición Comunitaria (IC). Las Tasas de Prevalencia de IN registradas han sido de 7,62 % para “Pacientes con IN”; de 8,43 % para “Infecciones Nosocomiales”; y de 17,75 % para “Infecciones Comunitarias”, sobre el total de ingresados. Han sido recogidas según el Protocolo del Estudio, las IN comprendidas en 56 códigos, de acuerdo con los criterios de definición CDC-2003. También queda recogido el uso de los antimicrobianos que estaban aplicándose en 24.614 pacientes, esto es en el 45,66 % de los pacientes ingresados (prevalencia de uso) existía aplicación por prescripción facultativa de al menos un antimicrobiano (englobando no sólo los antibacterianos sino además antivirales, antifúngicos y antiparasitarios). La diferencia entre ingresados en Hospitales según su tamaño, ha sido nítida por cuanto en Hospitales de ≤ 200 camas estaban ingresados el 18,07 % del total de pacientes del estudio; en Hospitales de 201-500 camas el 35,19 % de los pacientes; y en Hospitales de > 500 camas, el 46,0 % de los pacientes. Debe significarse que en el conjunto de Hospitales estaba ingresado el 31,46 % en Especialidades Quirúrgicas, el 46,4 % en Especialidades Médicas, el 4,97 % en Pediatría, el 4,10 % en UCIs, el 6,98 % en Obs-Ginecología, el 0,39 % en Rehabilitación y en otras el 5,67 %.

Es de destacar que en “Hospitales de más de 500 camas” eran mayores las Tasas de Prevalencia de IN y para el total en España han

sido de “Pacientes con IN” = 8,60 % de los ingresados en el momento del estudio, y para “Infección Nosocomial” = 9,68 %. Respecto de las Localizaciones de estas infecciones IN. en “Hospitales de más de 500 camas”, se calificaron 15,88 % urinarias; 26,86 % quirúrgicas; 20,35 % respiratorias; 14,25 % bacteriemias asociadas a catéter; y 22,54 % para el resto de localizaciones.

Desglosando estas Tasas por Áreas de Hospitalización (en Hospitales de > 500 camas) debe significarse que hay gran variación entre ellas, habiéndose registrado como Tasa de Prevalencia en orden decreciente para “Pacientes con IN” y para “Infecciones nosocomiales” respectivamente las de: a) Cuidados Intensivos (UCI) Pacientes con IN/Infección Nosocomial = 29,17 % / 35,88 %; b) Especialidades Quirúrgicas 10,74 % / 11,58 %; c) Rehabilitación 9,38 % / 9,38 %; d) Especialidades Médicas 6,72 % / 7,56 %; e) Pediatría 4,30 % / 5,02 %; f) Obstetricia-Ginecología 1,81 % / 1,88 %; y con otros porcentajes, otras de menor interés, referidas al total de ingresados en tales Áreas. Como observamos hay Áreas-escenarios con mayor frecuencia de Infección Asociada a Asistencia Sanitaria (IN), y que estimamos están en paralelo, al uso de procedimientos invasivos y tecnología complicada, a la existencia de pacientes con mayores factores de riesgo, (tanto extrínsecos como intrínsecos) y lógicamente son Áreas en las que más se utilizan los antibacterianos y donde las bacterias son más seleccionadas en sus clonas de resistencia, involucrándose como Áreas con mayor capacidad de diseminación de PMR, e infección cruzada.

Del estudio EPINE-EPPS-2012 conocemos que muchos de los pacientes ingresados en nuestros Hospitales, presentan lógicamente unos factores de riesgo denominados Intrínsecos (patología del paciente) o Extrínsecos (aquellos derivados de los procedimientos aplicados diagnósticos, terapéuticos o quirúrgicos al paciente en su estancia en el Hospital). Respecto de estos últimos (que en ocasiones más de uno pueden estar presentes en un mismo paciente) y valorando la potencialidad que conllevan para adquirir una I.A.A.S, debemos citar que en los pacientes ingresados, hubo los siguientes porcentajes de frecuencia de presencia de los Factores de Riesgo Extrínsecos para Hospitales de > 500 camas, tenían Catéter Vascular Periférico el 66,57 %; Intervención Quirúrgica el 28,05 %; Sondaje Urinario el 19,0 %; Catéter Vascular Central 10,40 %; e Intubación el 2,41 %. Con respecto al F. de Riesgo Extrínseco definido como “intervención quirúrgica”, conocemos que el “índice de riesgo” para contraer IAAS queda estratificado y para ello generalmente utilizamos en los estudios de Incidencia de

IQL (Infección Quirúrgica Local) o Infección de Sitio Quirúrgico (SSI, *Surgical Site Infection*) la valoración de tres componentes: percentil-75 en tiempo de duración del procedimiento quirúrgico concreto, grado ASA (3, 4 ó 5) del riesgo anestésico, y tipo de cirugía Contaminada o Sucia-infectada; y así se obtienen las Tasas Ajustadas por Índice de Riesgo. En el Estudio de Prevalencia que citamos, se expresa el “grado de contaminación de la cirugía” a que se ha sometido el paciente y conociendo que aumenta el riesgo proporcionalmente con el mayor grado de contaminación, destacamos que de los 14.656 intervenidos estudiados, el 50,5 % tuvo grado de Cirugía Limpia; el 29,99 % Cirugía Limpia-Contaminada; el 9,1 % Cirugía Contaminada; y el 9,5 % Sucia o infectada. A estos grados de contaminación de la Cirugía, correspondieron las siguientes Prevalencias (% de Infección Nosocomial) en la localización de sitio quirúrgico (IQL): C. Limpia 3,04 % de infectados en los intervenidos de este estrato; Cirugía Limpia-Contaminada 5,71 %; Contaminada 13,70 %; y Sucia el 19,09 %. Esto es, a mayor grado de contaminación de la cirugía practicada, mayor % de pacientes que desarrollan infección nosocomial (Prevalencia %) del sitio quirúrgico (infección quirúrgica local-IQL).

Respecto de los P.M.R identificados por los Laboratorios de Microbiología hospitalaria en el Estudio de Prevalencia EPINE-EPPS-2012, para el “total de las localizaciones de infección nosocomial” y para el conjunto de Hospitales en España, destacamos que el porcentaje de “aislados No sensibles (I+R)” de las *Especies* bacterianas en vigilancia (con las determinaciones CMI de los propios Laboratorios) han sido los siguientes para este último año 2012 sobre el total de cepas para cada especie concreta: *Acinetobacter baumannii* Carbapenem-R = 73,97 %; *Staph. aureus* Meticilin-Resistente (SAMR) = 42,57 %; *K. pneumoniae* con resistencia a Cef. de 3ª generación = 38,38 %; *Ps. aeruginosa* Carbapenem-R = 28,61 %; *E. coli* con resistencia a Cef. 3ª generación = 21,90 %; *K. pneumoniae* Carbapenem-R = 11,89 %; Enterococos Vancomicina-resistente (VRE) = 4,40 %; y *E. coli* Carbapenem-R = 1,63 %.

Como hemos visto de los Estudios de “Incidencia” y de los de “Prevalencia Puntual” para Vigilancia de la Infección Asociada a Asistencia Sanitaria (IAAS) (Infección Nosocomial), los datos obtenidos son de gran valor y se conoce donde estamos y a que amenaza en ciernes estamos expuestos.

4.4. Vigilancia de seleccionadas HAIs (*Healthcare-associated infections*) NHSN (*National Healthcare Safety Network*). EE.UU 2009-2010.

En EE.UU desde el 2005 llevan el Programa de Vigilancia de la Incidencia de las IAAS en seleccionadas localizaciones y para determinados fenotipos de resistencia a antimicrobianos. Los datos son publicados como el “*NHSN antimicrobial resistance report*”. Hasta 3 microorganismos por infección son vigilados y los fenotipos de resistencia quedan concretados según el patógeno resistente específico.

Los resultados del **NHSN 2009-2010 en EE.UU**, se han obtenido para las bacterias PMR que referenciamos y para las localizaciones concretas que han sido, bacteriemia asociada a catéter central (BACC-CLABSIa), neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM-VAP), infección de tracto urinario asociada a sondaje urinario (ITUSU-CAUTIs), e infección quirúrgica local (IQL-SSIs). En esta Vigilancia de Patógenos Resistentes a Antimicrobianos en Infecciones Asociadas a Asistencia Sanitaria, se reportaron datos al NHSN desde 2.039 Hospitales, incluyendo 69.475 IAAS, de las que se aislaron 81.139 patógenos, a partir de las cuatro localizaciones IAAS sometidas a vigilancia. Las cepas aisladas, fueron 30.454 de bacteriemia asociada a catéter central (BACC-CLABSIa), 21.111 de infección de tracto urinario asociada a sondaje urinario (ITUSU-CAUTIs), 21.100 de infección quirúrgica local (IQL-SSIs), y 8.474 de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM-VAP).

Para cada localización de las cuatro en vigilancia referidas a etiología y foco, se señala que el “más frecuente microorganismo” en Neumonía es *S. aureus*; en IQL es *S. aureus*; en ITU es *E. coli*; y en Bacteriemias es *Staphylococcus* coagulasa negativa. Ha sido el “segundo microorganismo” en Neumonía e ITU la *Ps. aeruginosa*; en IQL *Staphylococcus* coagulasa negativa; y en Bacteriemias *S. aureus*. La mayor parte de las IN en EE.UU están ocasionadas por un grupo de 8 microorganismos (los 4 antes citados, a los que se añaden *Kblesiella spp.*, *E. faecalis*, *C. albicans* y *Enterobacter spp.*).

Casi el 20 % del total de los patógenos aislados de las IAAS, fueron clasificados como fenotipos PMR, siendo SAMR el 8,5 %; VRE (*Enterococcus*) el 3 %; *K. pneumoniae/oxytoca* ESBL/BLEE el 2 %; *E. coli* ESBL/BLEE el 2 %; *Enterobacter spp.* ESBL/BLEE el 2 %; y Carbapenem-R: 2 % para *Ps. aeruginosa*, < 1 % para *K. pneumoniae/oxytoca*, < 1 % para *E. coli*, y < 1 % para *Enterobacter spp.*

Se han obtenido para cada PMR los valores que referenciamos, como los porcentajes de aislados mayor y menor, entre los que han quedado comprendidos y para las cuatro localizaciones y que para estas 4 principales infecciones nosocomiales en EE.UU, en el periodo 2009-10 han sido seguidas en Vigilancia en el NHSN, y especificamos tales valores para cada patógeno.

1° SAMR. De las 12.327 cepas aisladas de *S. aureus* en estas cuatro localizaciones y que fueron testadas frente a Meticilina/Oxacilina, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 58,7 % para los aislados de ITU y el 43,7 % de las IQL.

2° VRE *faecalis*. De las 5.252 cepas aisladas de *E. faecalis* en estas cuatro localizaciones y que fueron testadas frente a Vancomicina, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 9,8 % para los aislados de Neumonía-AVM y el 6,2 % de las IQL.

3° VRE *faecium*. De las 3.240 cepas aisladas de *E. faecium* en estas cuatro localizaciones y que fueron testadas frente a Vancomicina, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 82,6 % para los aislados de Bacteriemia asociada a catéter e igual porcentaje para N-AVM, y el 62,3 % de las IQL.

4° *K. pneumoniae* Carbapenem-R. De las 4.577 cepas aisladas de *K. pneumoniae* en estas cuatro localizaciones y que fueron testadas frente a Carbapenémicos, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 12,8 % para los aislados de Bacteriemia asociada a catéter y el 7,9 % de las IQL.

5° *E. coli* Carbapenem-R. De las 6.184 cepas aisladas de *E. coli* en estas cuatro localizaciones y que fueron testadas frente a Carbapenémicos, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 3,5 % para los aislados de N-AVM, y el 1,9 % de las Bacteriemias asociada a catéter.

6° *Enterobacter* Carbapenem-R. De las 2.779 cepas aisladas de *Enterobacter* en estas cuatro localizaciones y que fueron testadas frente a Carbapenémicos, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 4,6 % para los aislados de ITU, y el 2,4 % de las IQL.

7° *Ps. aeruginosa* Carbapenem-R. De las 4.899 cepas aisladas de *Ps. aeruginosa* en estas cuatro localizaciones y que fueron testadas frente a Carbapenémicos, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 30,2 % para los aislados de N-AVM, y el 11,0 % de las IQL.

8° *Acintebacter baumannii* Carbapenem-R. De las 1.201 cepas aisladas de *Acintebacter baumannii* en estas cuatro localizaciones y

que fueron testadas frente a Carbapenémicos, los resultados como porcentajes fueron los comprendidos entre los valores 74,2 % para los aislados de ITU, y el 37,3 % de las IQL.

Por otro lado se ha publicado que según datos de 2002 en EE.UU las IN llegaron a 1.7 millones de casos, con alrededor de 200.000 muertes/año. La vigilancia de las IN ha pasado de una “vigilancia global”, a una “vigilancia por objetivos” dirigida hacia la ejecución de Indicadores “de proceso” y de “resultados”, para medir valores y tendencias según cada Centro y para comparación entre Hospitales (Centros de similares características). “Indicadores de Resultados” que focalizamos a destacar son las Tasas: 1) de Prevalencia Puntual IAAS para un corte/año; 2) de Incidencia de: 2.1) al menos 2 meses de Bacteriemia primaria asociada a catéter vascular central-CVC, en UCI y Neonatología; 2.2) al menos 2 meses de Neumonía asociada a ventilación mecánica, en UCI y Neonatología; 2.3) al menos 2 meses de ITU asociada sondaje urinario, en UCI y Neonatología; 2.4) tasa anual de Infección quirúrgica local (IQL) en los Procedimientos de artroplastia de cadera; y artroplastia de rodilla; 2.5) tasa anual de IQL en valvuloplastia en Cirugía Cardiovascular y revascularización miocárdica; 2.6) tasa anual de IQL en cirugía de colon y recto en Cirugía Digestiva; 3) tasa de Incidencia de los PMR seguidos durante todo el año en el Hospital, así como *Cl. difficile*; y 4) valoración de brotes.

5. IMPORTANCIA DE LOS TESTS DE DIAGNÓSTICO RÁPIDO Y DE LOS CULTIVOS DE VIGILANCIA ACTIVA (C.V.A.).

Las “medidas de contención” de estos PMR basadas en las Precauciones Universales, deben ser totalmente aplicadas, con medidas de barrera, aislamiento e higienización rigurosa del entorno del paciente (limpieza y desinfección), así como en la especial atención a las prácticas invasivas en el cuerpo humano, valorando siempre la tipología de factores de riesgo intrínseco de cada paciente, así como la evolución de los soportes genéticos de la multirresistencia antibiótica de los PMR.

Los test de diagnóstico rápido son de gran valor junto con los cultivos de vigilancia activa (CVA) para detección de posibles portadores colonizados, y estimamos deben llevarse a cabo en:

A) Pacientes que precisen identificación precoz-rápida de SAMR (nasal y/o foco) en las siguientes condiciones: 1) al ingresar en UCI; 2) convivientes (*room-mate*) de casos positivos infectados o coloni-

zados; 3) los previamente conocidos como colonizados o infectados que reingresan; y 4) los en programa de Hemodiálisis; B) Respecto de PMR (G-) y PMR (VRE) deben llevarse a cabo CVA con frotis de escobillonaje rectal y/o foco en: 1) si vienen al Hospital, desde Centros 3ª edad; 2) de Centros de larga estancia; 3) de viaje reciente o procedencia de Estados extranjeros con ciertas endemias; 4) procedentes de Estados en guerra o catástrofes naturales; y 5) tienen historia previa de colonización o infección por PMR especificado sobre todo *Enterobacter*, *E. coli* y *K. pneumoniae* carbapenemasa-productoras con Betalactamasas CTX-M-14 ó 15 u OXA; y *Acinetobacter baumannii*; 6) *Enterococcus faecalis* o *faecium* Van-R; y 7) siempre que lo aconseje la situación epidemiológica de cada Hospital o Área geográfica concreta, y en especial cuando sea precisa la vigilancia activa de clones de alta capacidad de diseminación (de interés intrahospitalario o además interhospitalario). Interesa conocer la variabilidad de clones en el área y la evolución histórica de los mismos (comparación además de las cepas aisladas y de los elementos móviles).

Para el manejo clínico individual, el “diagnóstico rápido” (15 minutos/ 6 horas) es importante y los Laboratorios de Microbiología Hospitalarios deben tener presupuesto-económico para ello, pues son técnicas costosas actuales, que pueden aplicarse tanto en “muestras clínicas” (de pacientes con foco, sobre las que pudiera trabajarse directamente necesitando a veces cultivos específicos), como en “cultivos de vigilancia activa” para detección de colonizados-portadores. Esto último tiene argumentos a favor y en contra en la literatura actual, pero para el PMR más estudiado con técnicas de diagnóstico rápido que es SAMR, a favor se conoce que aumenta la identificación-clave con mayor porcentaje en los portadores (es pues más sensible), tanto en brotes como en situaciones no epidémicas, lo que reduce la incidencia de enfermedad; en instituciones con baja prevalencia además se ha demostrado reducción de incidencia; y hay relación coste/beneficio al comparar su coste con el de tratar una enfermedad por SAMR. Por el contrario otras publicaciones que no están a favor, estiman que sólo deben aplicarse por el Laboratorio de Microbiología, si hay situación de brote Hospitalario, dados su coste, requerimientos de personal y tiempo, y consideran con poco valor de evidencia científica los estudios publicados sin grupo control.

En el “control de brote” tanto por G + como por G-, denominados PMR, estimamos debe siempre aplicarse, y en la polémica de las “situaciones no epidémicas”, deben valorarse los argumentos favor/contra, en relación con la epidemiología local de cada Hospital sin olvidar el

calificativo de Amenaza en Ciernes que tenemos en importantes Hospitales de España en la actualidad.

Como patógeno amenaza ya presente, y para el que debemos tener consideración especial es *Acinetobacter baumannii*. Este es uno de los más preocupantes PMR en IAAS hoy en España. Para *Acinetobacter* como Género hay que diferenciar sus *Especies* por los métodos clásicos convencionales, y su tipia de Genoespecies por otros métodos, como AR-DRA (amplificación y restricción del ADN ribosomal); y MALDITOF-MS (de espectrometría de masas). Otras técnicas más complejas a aplicar son “secuenciación de regiones intergénicas” entre los genes 16S-23SrARN; o de los “genes” *recA*; *rpoB*; y *gyrB*. Hoy para el complejo *A. baumannii-calcoaceticus* se incluyen *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. pittii* y *A. calcoaceticus*. En España predomina claramente *A. baumannii* con 97,8 % de los aislamientos, seguido con menor frecuencia por *A. pittii* y ausencia de *A. nosocomialis*. Para valorar sus patrones de Sensibilidad/Resistencia se recurre a los criterios de interpretación “*break-point*” (puntos de corte clínico) en base a los criterios de CLSI o SFM (*Société Française Microbiologie*) o EUCAST, aunque también pudieran utilizarse los “puntos de corte epidemiológicos” (*epidemiological cutt-off values* = ECOFF), con expresión generalmente de los *break-point* para cepas como “No sensibles (que engloba cepas I+R)” para cada Agente-antibiótico concreto, a los efectos de comparabilidad entre Centros. De publicaciones recientes en España (SEIMC) (456 aislados de *Acinetobacter spp*, Feb-Marzo 2010 en 43 Hospitales vigilados en el Proyecto GEIH-REIPI-Ab-2010) expresamos tres resultados para *Acinetobacter* como PMR y que consideramos muy valiosos: 1) cepas con valores No sensibles (I+R) clasificadas como **MDR** con ausencia de sensibilidad en al menos un Agente-antibiótico en tres de las Categorías-familias concretadas, en España son \pm 94 %; 2) cepas con valores con resistencia extrema **XDR** (ausencia de sensibilidad al menos a “un Agente-antibiótico de todas las Categorías, salvo 2 o menos, definidas como a utilizar frente a *Acinetobacter*”) en España \pm 86 %; y 3) cepas con valores que la definen como panresistentes **PDR** (“ausencia de sensibilidad a todos los Agentes-antibióticos de todas las Categorías utilizables” frente a *Acinetobacter baumannii*), en España \pm 2%. En España hoy podemos ponderar la cifra de No sensibles (I+R utilizando los criterios *break-point* que referimos) habiéndose encontrado altos porcentajes tales como ciprofloxacino 91%, ceftazidima 98 %, e imipenem 80 % (CLSI/EUCAST); gentamicina 62 %, y doxicilina 68 % (CLSI); sulbactam 64 % (SFM); amikacina 48 % (CLSI); rifampicina 30 % (SFM); y tigeciclina 24 % (EUCAST) con su

problema interpretativo pues No están definidos, ni en CLSI ni en SFM, y aceptamos valor para CMI como No sensible, el de >1 mg/L. Respecto a colistina (CLSI) quedó como muy sensible aún, pues sólo el 3 % es el valor de No Sensibles a colistina en España.

Para 2010 y respecto de los valores obtenidos por la SEIMC en 2000 se ha apreciado **incremento estadísticamente significativo en la resistencia a carbapenémicos** (tendencia generalizada en todos los países del mundo) y en menor medida incremento en la resistencia a ceftazidima, sulbactam y piperacilina. Un ligero incremento hubo en la resistencia a doxiciclina (estadísticamente no significativo) y colistina (sí significativo). Los antibióticos con mayor actividad frente *Acinetobacter baumannii* (2010) fueron colistina, rifampicina, minociclina, amikacina, tobramicina, netilmicina, gentamicina, sulbactam y doxiciclina, con gran diversidad entre los diferentes aislados clínicos.

En conclusión en España hoy, aproximadamente el 94 % de las cepas de *Acinetobacter baumannii* presentan MDR (multirresistencia), hecho preocupante, pese a variaciones geográficas, por cuanto nos limita en el medio hospitalario, las opciones terapéuticas y exige firmes medidas de contención.

6. LA IMPORTANCIA DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

Los Laboratorios de Microbiología basan los “resultados fenotípicos de S/R a los ATB” en criterios de *break-point* internacionales con revisiones periódicas y además aplican “métodos moleculares de identificación” con mayor poder discriminante (tipificación genotípica). Estos test moleculares son aplicables a la “propia bacteria”, o a los “elementos móviles” que portan como son los plásmidos, integrones y transposones; o a los “genes responsables de la resistencia concreta”. El material genético de una bacteria tiene 3 grandes componentes que llamamos: región común, región variante y región hipervariable, que son estructuras que tras su identificación, permiten la comparabilidad entre cepas y clones, que son lo más valioso para los estudios de transmisibilidad en el Hospital o Centros Asistenciales. Según el PMR así serán las técnicas utilizables de tipificación genotípica.

Las técnicas moleculares más empleadas por su poder discriminante en cuanto a la variabilidad molecular genética son entre otras: 1) ECP/PFGE (electroforesis en campo pulsante); 2) Ampliación genética por PCR (amplificación cadena polimerasa) y citamos REP-PCR (con

cebadores específicos de secuencias de ADN repetitivas extragénicas), AP-PCR (de cebadores arbitrarios), y AFLP (polimorfismo en la longitud de los fragmentos amplificados); 3) Secuenciación del ADN como 3.1) MLST (tipificación por secuenciación de múltiples loci); 3.2) MLVA (análisis de las repeticiones en tandem de número variable en múltiples loci); 3.3) estudio de *spa* (para SAMR); y 3.4) pMLST4 (para plásmidos); y finalmente 4) WSG (técnicas de secuenciación masiva completa del genoma) de mayor dificultad.

Las técnicas de biología molecular tienen especial importancia para su utilización en “caso de brote”, con la presencia de varios casos clínicos del mismo fenotipo y especie.

Las nuevas técnicas de “biología molecular” nos van a servir para en el caso de brotes, conocer la clonalidad de los aislados y compararlos (estudio de la relación genética entre cepas aisladas), para la identificación de posibles reservorios aunque no es fácil y para posiblemente ayudar a determinar las posibles vías de transmisión, todo orientado a la tipificación epidemiológica de bacterias y de elementos móviles y genes específicos de resistencia. Tres técnicas en plan conclusión debemos comentar: 1) las de estudio de perfiles de restricción del ADN plasmídico o del ADN cromosómico de la bacteria PMR; 2) las de estudio de la amplificación de secuencias del ADN bacteriano por reacción en cadena de la polimerasa; y 3) las de estudio de la secuenciación parcial de ciertos genes bacterianos. De ellas merecen comentarse las de utilización más práctica hospitalaria cotidiana (sin olvidar la necesidad de contar con otras más complejas que deben realizarse en Laboratorios de Referencia a superior nivel) como son: 1) la ECP que es técnica de referencia siempre (electroforesis en campo pulsante), basada en la digestión del ADN bacteriano con enzimas concretas de tipo restricción, de la que se derivan fragmentos de varios tamaños que se separan en geles de agarosa para este tipo de electroforesis. En otras ocasiones en electroforesis convencional (RFLP). Puede ser para ADN plasmídico o ADN cromosómico. Muy útil es su utilización (aunque costosa) para el análisis en casos de “brotes mayores con gran número de casos”. Hoy están disponibles Consensos internacionales de estandarización y normalización (*Pulsenet* para Enterobacterias y *Harmony* para SAMR) que permiten comparación entre Laboratorios; 2) la PCR que es técnica de reacción en cadena de la polimerasa, para analizar una pequeña porción del genoma de bacteria concreta, que permite el estudio de “brotes de pequeño número de casos” por su rapidez, economía, y opción de equipos semiautomatizados en Laboratorio, pese a que su poder discriminante siempre es menor que el

de la ECP. La más utilizada es la PCR de secuencias del ADN repetidas (REP-PCR); 3) el de la MLST (*multilocus sequencing typing*) técnica de tipificación basada en la secuenciación de ADN (secuenciación parcial de 6-7 genes muy conservados) utilizada, muy laboriosa y costosa, pero con resultados objetivables (en base informática guardados) y que “permite la comparación de cepas aisladas en diferentes Estados o Continentes”; y 4) también es prometedora la posible utilización en futuro próximo, de la “secuenciación masiva” (del genoma completo bacteriano).

Los Laboratorios disponen según su dimensión y recursos, de técnicas moleculares hasta un cierto nivel, y deben relacionarse con los Altos Laboratorio de Referencia, pues ante la Amenaza en Ciernes, la actual situación de Alerta ante la presencia de ciertos PMR, estimamos así lo exige, en nuestro Estado actualmente.

Tenemos que expresar que al día de hoy existen PMR en IAAS, que requieren especial atención. El análisis de tendencias de perfiles de S/R es clave para el control de las IAAS. Anualmente debe cada Hospital (salvo incidencias concretas) conocer un Informe Acumulado Anual sobre los perfiles de Sensibilidad de cada patógeno implicado, tipado como multirresistente (PMR). Hay ya criterios internacionales (ESCMID-2004-*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* y CLSI-2009) orientativos al respecto, siempre que los Informe de los Laboratorios de los Centros Asistenciales, incluyan al menos 30 bacterias de cada *Especie*, sólo incluyendo los aislados de muestras clínicas (no de los cultivos de vigilancia), y con un solo aislado por paciente. Deben definirse los porcentajes de las **cepas con break-point de Sensibilidad** al antibiótico concreto de uso rutinario (quedando sin incluir las con resultados Intermedio y Resistente). Tampoco deben incluirse los resultados de “test in vitro” con antibiótico usado solo para identificación en Laboratorios en los Hospitales. Además del Informe Anual sobre Vigilancia de la Sensibilidad (de la que se derivan implicaciones epidemiológicas, valoraciones clínicas etiológicas y pueden deducirse mecanismos-base de genética de la resistencia), deben especialmente también vigilarse los PMR. Los “fenotipos de resistencia poco habituales”, deben requerir especial atención por parte del Laboratorio de Microbiología antes de emitir sus Informes-Resultados al peticionario cotidiano y especialmente si procede de ciertas Unidades de alto riesgo del Hospital.

Como conclusión hoy en España los Fenotipos que denominamos **amenazas en las IAAS** actualmente son:

- a) *S. aureus* Meticilina-Resistente; y *S. aureus* Vancomicina-R de alto nivel; o SAMR con Linezolid-R y/o Daptomicina-R.

- b) *Enterococcus faecalis* o *faecium* Vancomicina-R; y en ocasiones además Linezolid-R.
- c) *Acinetobacter baumannii* Colistina/Polimixina E-(No sensible).
- d) *Pseudomonas aeruginosa* Carbapenémicos-(No sensible); y en ocasiones además Colistina/Polimixina E-(No sensible).
- e) *Stenotrophomonas maltophilia* TMP/SMX-(No sensible).
- f) Enterobacterias *E. coli* y *K. pneumoniae*, más que *Enterobacter spp.* productoras de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE/ESBL); y las además Carbapenémicos-(No sensible) (no incluir *Proteus/Morganella*).

Hay que vigilar especialmente la emergencia y diseminación de cepas pertenecientes a las *Especies* antes citadas, como lista a llevar informatizadamente en cada Hospital diariamente, entre el Laboratorio de Microbiología Clínica y otras Especialidades involucradas según cada Centro, de acuerdo con sus recursos personales e importancia clínica e indispensablemente en las Especialidades-Unidades de alto riesgo.

Estos PMR citados, son amenazas por su dificultad terapéutica ante la pérdida de opciones empíricas y específicas; por su capacidad de transmisión intrahospitalaria e intercentros entre individuos (enfermos-infectados o sólo portadores-colonizados); y por su acumulación temporal o espacial. Hay que derivar estrategias de intervención en relación con la aparición de brotes, emergencia de nuevos mecanismos genéticos de resistencia, coexpresión de mecanismos, e importación de cepas- clones y nuevos patógenos.

¡¡ Ciertamente una amenaza en ciernes, que requiere una enérgica y urgente llamada a la acción !!.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- National Research Council. To Err in Human: Building a safer Health System. Washington, DC: The National Academies Press; 2000.
- 2.- Consejo de la Unión Europea. Recomendación (2002/77/CE) sobre la utilización prudente de los agentes antimicrobianos en la medicina humana. D.O.C.E. 5/2/2002.L34/13.
- 3.- POIREL L, HÉRITIER C, TOLÜN V, et al. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:15-22.
- 4.- KLEVENS RM, EDWARDS IR, RICHARD JR CL, HORAN TC, GAYNES RP, POLLOCK DA et al. Estimating healthcare-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. Public Health Rep. 2007; 122:160-6.

- 5.- TATO M, COQUE M, RUIZ-CARBAJOSA V, et al. Complex Clonal and Plasmid Epidemiology in the First Outbreak of *Enterobacteriaceae* Infection Involving VIM-1 Metallo- β -Lactamase in Spain: Toward Endemicity?. *Clinical Infectious Dis.* 2007; 45:1171-78.
- 6.- LIVERMORE DM, MUSHTAQ S, WARNER M, et al. NXL104 combinations versus *Enterobacteriaceae* with CTX-M extended spectrum β -Lactamases and Carbapenemases. *J. Antimicrob Chemother* 2008; 62:1053-6.
- 7.- YONG D, TOLEMAN MA, GISKE CG, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene *bla*_{NDM-1} and novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5046-54.
- 8.- NORDMANN P, CUZON G, NAAST T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9:228-236.
- 9.- Consejo de la Unión Europea. Recomendación (2009/c151/01) sobre la seguridad de los pacientes en particular la prevención y lucha contra las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. D.O.C.E. 3/7/2009.c151/1.
- 10.- CENDEJAS E, GÓMEZ-GIL R, GÓMEZ-SÁNCHEZ P, and MINGORANCE J. Detection and characterization of β -Lactamases in a tertiary-care hospital in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:181-183.
- 11.- PITART C, SOLÉ M, ROCA I, et al. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4398-401.
- 12.- ECDC. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) through patient transfer between health-care facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm:ECDC:2011.
- 13.- Comisión Europea. Plan de Acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas. COM (2011) 748 final. Bruselas 15/11/2011.
- 14.- POIREL L, POTRON A, NORDMANN P. OXA-48-like Carbapenemases : the phantom menace. *J. Antimicrob Chemother* 2012; 67:1597-606.
- 15.- CDC 2012 CRE toolkit: Guidance for control Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE), Atlanta, GA:US Department of Health and Human Services. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/organism/cre/cre-toolkit>.
- 16.- Wilson ME, Chen LH. NDM-1 and the role of travel in its dissemination. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14:213-16.
- 17.- MAGIORAKOS AP, SRINIVASAN A, CAREY R.B et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquire resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-281.
- 18.- WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. Gêneve. 2012.
- 19.- CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare. Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. Disponible a partir Enero 2013 en: http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf.
- 20.- PAÑO-PARDO JR, RUIZ-CARRASCOSO G, NAVARRO-SANFRANCISCO C, et al. Infectious caused by OXA-48 producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged hospital-wide outbreak. *J. Antimicrob Chemother.* doi: 10.1093/jac/dks364.

- 21.- OTEO J, HERNÁNDEZ JM, ESPASA M, FLEITES A, SÁEZ D, BAUTISTA V. et al. Emergence of OXA-48 producing *Klebsiella pneumoniae* and the novel carbapenemases OXA-244 and OXA-245 in Spain. J Antimicrob Chemother. doi: 10.1093/jac/dks 383.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias Pof Calbo por su bien documentada conferencia. Quiero indicarles a Vds que el prof Calbo ha sido un sanitario destacado. Pues en 1971 cuando en nuestro país teníamos la amenaza de la Pandemia de Cólera, un hippie llega al camping de Tarifa, entonces estábamos alojados en el Colegio Mayor Beato Diego de Cádiz, lo envié allí y se procedió a la quimioprofilaxis , y la cuarentena del Camping, con lo que el riesgo de expansión se evitó. Al mismo tiempo como puntos adelantados establecimos Ceuta y Melilla y allí lo enviamos para que estableciera el Control de la Epidemia. Gracias a él se aisló, en un habitante de Nador, el *Vibrión Colérico variedad El Tor*, menos agresivo que el clásico, pero mas resistente al medio ambiente. Con la operación *CLO-COL*, cloración y medidas contra el cólera, se evitaron los estragos de muertes que sucedían en el país próximo. Así pues gracias a la denodada eficacia del Dr Calbo, superamos esta amenaza sin apenas daños.

Su conferencia ha sido exhaustiva y bien documentada. El riesgo de estas infecciones es evidente. En los últimos 30 años han aparecido 40 agentes infecciosos nuevos, y la resistencia a los Antibioticos. La DDD (Dosis Diaria Definida) de consumo es de 20 por 1.000 habitantes, con resistencias a las penicilinas del 62%, a las quinolonas 12%, macrólidos 10%, Cefalosporinas 8%. Han surgido las BLEE con Resistencias de un 88%, con los 4 grupos: 1. Cefalosporinasas Resistentes al ac. Clavulánico; Sensibles al Carbapenem; 2. Cefalosporinasas y Penicilinasas; inhibidas por el ac clavulánico; 3. Metaloenzimas por su contenido en Zn, resistentes al clavulánico y Carbapenem; y 4. Grupo misceláneo no inhibidas por el el carbapenem o el clavulánico, en bacterias con los genes TEM 1,2, SHV, para las que se recomienda el Carbapenem o Ertapenem. En nuestro país los Neumococos tienen una Resistencia a las Penicilinas de casi el 30%, a los macrólidos 26%, los Estafilococos Resistentes a la Meticilina MRSA 25,3%. El E. coli 12% a los

Blactámicos y 3,2 a quinolonas. Enterococo resistentes a Vancomicina ERV 1,5%, las Klebsiella pn un 10,2%, así como la Pseudomonas y Acinetobacter. De las 380.000 infecciones en Europa se han producida unas 25.000 muertes.

Hay pues que *detectar la realidad* como nos lo demuestran sus amplios conocimientos como Catedrático de Microbiología y además tener una *actitud de Vigilancia activa* como Jefe de Servicio de Medicina Preventiva Hospitalaria del Carlos Haya de Málaga. Este Servicio se creó en nuestro Dpto de Med Prev. en la Facultad de Medicina de la UAM 1973. Habíamos estudiado en el Hospital La Paz las epidemias de *Infeccion Nosocomial* IN en UCI y otros Servicios. Estos datos suponían un gasto muy importante pues la hospitalización se alargaba 10 días o mas, propusimos al Dr Martinez Estrada del INP crear un Servicio, que estableciera dicho control, pues era mas que rentable. Se basaba en 3 pilares: 1. El *Control epidemiológico de la IN*, con programas de Optimización para el uso de Antimicrobianos Ab, análogos al actual PROA, establecer los patrones de consumo y de Resistencias y Efectos adversos. 2. *La Medicina laboral* del personal, política de vacunaciones y prevención de Riesgos 3. *Estudio de Indicadores* útiles e introducir la *cultura de la evaluación*, como el consumo de Ab, con estudios como el EPINE. Con un laboratorio de investigaciones microbiológicas para detectar la evolución de Resistencias . Así como intervenciones de educación sanitaria. Las IN actuales son del 7,11%, en UVI el 30%. La DDD (Dosis Diaria Definida) su consumo es de 20 por 1.000 habitantes. Muchas gracias por su disertación tan importante y documentada. Esperamos oírle de nuevo en esta Academia

Prof. Herruzo

Le agradezco esta conferencia, de un tema tan de actualidad en muchos de nuestros hospitales y que nos supone una gran parte de nuestro tiempo, para indicar las medidas sobre cada uno de los sucesivos casos con microorganismos multi-resistentes, que van apareciendo. Tambien es de agradecer su forma tan didáctica de exponer este tema.

En su presentación ha comentado las medidas que se pueden tomar para intentar frenar esta epidemia, basadas en las recomendaciones del CDC (Toolkit, 2012), pero en nuestro caso no parecen ser suficientes.

Segun su experiencia ¿podríamos implementar alguna medida más?
Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL PROF. SÁNCHEZ GARCÍA

Muchas gracias. Ha llegado el final de esta magnífica charla. Hoy estoy a punto de cumplir veinticinco años de mi ingreso en esta Real Academia y ha sido un privilegio muy especial asistir, una vez más, a una excelente presentación de comunicaciones originales.

En cuanto al Prof. Gil-Vernet todos sabemos que es un excelente urólogo, hasta el punto que yo me permito decir que el Prof. Gil-Vernet no sólo es un gran urólogo conocido en España y el mundo entero sino que es la Urología misma, o por lo menos una gran parte de la Urología. Me ha encantado su película. Ha sido realmente deliciosa y a pesar que yo no soy urólogo, aunque algo se me pega porque tengo un hijo que lo es, he gozado profundamente esa película. Recuerdo un concepto que escuché a un experto en arte que reza así “...*A mal Cristo, mucha sangre*”. Justamente la película que acaba de presentar el Dr. Gil-Vernet ha sido una película sin sangre que he entendido perfectamente paso por paso. Me ha maravillado realmente que eso fuera el año 1987 cuando lo hizo, cuando yo era un “*baby*” en esta Academia. El Dr. Gil-Vernet ha hecho investigación clínica y básica exportable a nivel internacional y es curioso que él mismo ha dicho que este trabajo, justamente el reflujo vesicouretral, la operación que ha presentado, ha sido objeto de referencia en múltiples trabajos a nivel internacional. Creo que fue el Prof. García-Sancho quien comentó un refrán que dice “*Nadie es profeta en su tierra*”. Creo que en el caso del Prof. Gil-Vernet es un *total mentis*, porque yo incluso pregunto a personas que no son médicos pero que tienen cierto grado de preparación intelectual y saben quién es y que hace el Prof. Gil-Vernet. ¿Quién no lo conoce en este país y parte del extranjero? Me ha llamado mucho la atención la sencillez y la elegancia con la que ha presentado su trabajo. Un maestro mío que “hay tres tipos de profesores: los que dicen mucho más de lo que saben, los que dicen lo que saben, y los que dicen estrictamente lo que debe aprender el que está escuchando”. Eso me ha pasado hoy. Me consta que además de hacer todas estas cosas, siempre ha tenido tiempo para divertirse. Es un experto en caza. Un buen día aquí en el pasillo me contó un refrán (yo soy muy aficionado a los refranes), que dice “*en caza y en amores por un placer muchos dolores*” más o menos, es decir que tiene sentido del humor y yo soy de los que piensa que cuando un hombre o una mujer, no tiene sentido del humor, algo les falla. Mi más cordial enhorabuena.

En cuanto a la presentación del Prof. Calbo Torrecillas, a mí no me ha extrañado porque yo le he conocido desde que era prácticamente un niño como yo también lo era cuando yo tenía poco más de 30 y pocos años y andábamos juntos corriendo por los pasillos de la Universidad Autónoma. Era discípulo del Prof. Rey Calero, una gran figura de la Microbiología y creció muy rápido intelectualmente haciendo ciencia de mucha calidad, exportable y muy conocida, siendo objeto de referencia a nivel nacional e internacional. Dejó al Autónoma y como acaba de decir el Dr. Rey Calero, no voy a agregar mucho más, ha hecho cosas realmente sensacionales, las hizo en la Autónoma, las hizo en Córdoba donde está en este momento y las hizo en Cádiz, donde en su momento estuvo con el Prof. del Rey Calero. Y cuando uno se plantea el problema que él ha tratado hoy se queda perplejo. Me quedo perplejo, digo, siendo un farmacólogo que conoce los antibióticos. Recuerdo que cuando surgió la penicilina, D. Gregorio Marañón que era santo de turno en aquella época y creo que lo sigue siendo, dijo lo siguiente “se acabaron las enfermedades infecciosas”. Desafortunadamente no ha podido vivir el tiempo suficiente para ver que las enfermedades infecciosas no se han acabado sino que están incrementándose de una forma realmente impresionante y que las bacterias han aprendido a esquivar los problemas, a hacerse multirresistentes. No voy a insistir en ello demasiado. Por otra parte el Prof. Calbo se ha referido a las que se conocen como las bacterias del porvenir, que probablemente serán distintas de las actuales e insensibles a los antibióticos de que disponemos. Y luego una pregunta que uno se hace, él creo que se ha referido muy de pasada, ¿por qué la industria farmacéutica no investiga en el campo de los antibióticos? Hay varias razones, una él la ha señalado; los genéricos otra la economía. Se gasta mucho para obtenerlo y retornan poco. Es muy difícil encontrar lo que se llama un *blockbuster*. Un *blockbuster* traducido al español es una bomba lanzada desde un avión que hace desaparecer una casa entera. *Blockbuster* ha habido pocos, uno de ellos fue la penicilina, y últimamente las estatinas, que han producido un retorno notable al Laboratorio que las descubrió, durante los años de vigencia de la patente. Finalmente quiero preguntar lo siguiente: *¿Qué nos deparará el futuro?*, Yo no soy profeta y en consecuencia dejo la respuesta a los microbiólogos. Muchas gracias a todos por su cortesía.

Se levanta la Sesión.

XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 16 DE OCTUBRE DE 2012

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

FUNCIONES Y RASGOS DE LA MUJER DE HOY Y SU
RELACIÓN CON EL TRASTORNO DEPRESIVO

ROLES AND TRAITS OF WOMAN TODAY AND ITS
RELATION TO DEPRESSIVE DISORDER

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

Las funciones femeninas laborales y escolares, facilitadas por el autocontrol de la fertilidad, han experimentado un profundo cambio favorable a lo largo de los últimos cincuenta años, a despecho de que los rasgos personales han permanecido estables. Se destaca el funcionamiento cada vez más acentuado de la autoimagen corporal femenina como el constructo representativo de la identidad individual.

Al mismo tiempo, la prevalencia anual del trastorno depresivo se ha duplicado, si bien el índice depresivo genérico mujer-hombre ha descendido de tres por uno a dos por uno, por razón de la independencia socioeconómica conquistada por la mujer.

Finalmente, se estudia los factores responsables de la sobrerrepresentación depresiva en la población adulta femenina agrupándolos en cinco sectores: el cerebro, el sistema neuroendocrino, el estado somático global, la personalidad y el entorno social.

Abstract

The feminine labour and school roles have experienced a deep suitable change lengthwise last fifty years thanks to the autocontrol of fertility, although the psychological traits remain stable. The feminine corporal autoimage works more and more as the psychic variable which represents the individual identity.

At the same time, the annual prevalence of depressive disorder has doubled, even though the depressive gender rate has gone down from 3:1 to 2:1 because of women got socio-economical independence.

Last but not least, the causal factors of depressive over incidence in women are studied distributed in five sectors: central nervous system, neuroendocrine system, physical condition, personality and social environment.

I. LA MISOGINIA, UNA CONSTANTE GLOBALIZADA E HISTÓRICA

En los campos de la religión, la filosofía y la ciencia, la misoginia ocupa un lugar predominante, con objeto de excluir a la mujer de los asuntos espirituales, apartarla de los problemas de la razón y alejarla de la inquietud por el conocimiento, respectivamente. No se tomó casi nunca en consideración que la expulsión del Paraíso referida en el tomo bíblico del Génesis admitía una segunda lectura, que trascendía la condenación de Eva como un ser conducido por la maldad demoniaca. Eva pudo haber desobedecido el designio divino, arrastrada por la curiosidad o por el afán de saber, en definitiva lo que hoy llamamos instinto epistemológico, el radical del investigador.

Si esta segunda lectura de la conducta de Eva ha permanecido sepultada en el ostracismo se debe a que el afán de conocimiento fue objeto de recelo religioso durante mucho tiempo.

Es en el siglo XVIII, en 1781, cuando el maestro de los filósofos Immanuel Kant proclama el lema "*Sapere aude!*" (atrévete a pensar) en su monumental libro *Crítica de la razón pura*, una incitación a ejercer el derecho humano al libre pensamiento, sin la censura de constituir una ofensa a Dios¹.

Por otra parte, en las tres grandes religiones monoteístas se acumulan evidencias misóginas, de las que seleccionamos a continuación algunas muestras.

¹ Remito al lector interesado a mi libro: *El hombre libre y sus sombras. Una antropología de la libertad. Los emancipados y los cautivos*, Barcelona, 2006, prefacio y parte primera ("la libertad conquistada").

El propio Yahvé declaró a la mujer una posesión del hombre cuando en el siglo XIII antes de Cristo entregó las tablas a Moisés, cuyo X mandamiento se ha venido presentando en una forma escueta o adulterada: “No desearás la mujer de tu prójimo”, cuando literalmente decía: “No desearás la mujer de tu prójimo, ni su siervo, ni su sierva, ni su buey, ni su asno, ni nada de cuanto le pertenece”.

San Agustín en el siglo IV de nuestra Era sentenciaba que en el orden natural la función de la mujer era obedecer al hombre y en el orden sobrenatural su condición no provenía como la del hombre de haber sido creada a imagen y semejanza de Dios.

Los judíos rabinos se sienten escandalizados al hablar con una mujer y su religión recomienda a los hombres acudir por la mañana a la sinagoga para dar gracias por no haber sido creado mujer, infiel o siervo.

Los islámicos llegan a jactarse de que su Paraíso es más feliz y sereno que el cristiano por no alojar a mujeres y en vida las ocultan enclaustrándolas o recubriéndolas con una túnica de la cabeza a los pies.

Todavía en pleno siglo XIX hay famosos filósofos que preconizan la misoginia, algunos de ellos movidos por el despecho producido por el fracaso de su pretensión amorosa. Tal ocurre a Schopenhauer y Nietzsche: “La mujer es un ser de ideas cortas y cabellos largos” (Schopenhauer) y “(La mujer es el gran error del Creador” (Nietzsche, desde su ateísmo).

En pleno siglo XIX la ciencia menosprecia a la mujer como microcerebrada y como histérica. Al descubrirse que el peso o el volumen del cerebro de la mujer tiene una reducción de un 10% en relación al masculino, se interpretó inmediatamente el dato como una notoria minusvalía femenina, sin pensar que guarda relación con la menor dimensión global del cuerpo femenino y sin atisbar entonces que el cerebro femenino dispone de un metabolismo más alto que el masculino y de una corteza más densa. También ocurrió entonces la definición de los trastornos psicomotores espectaculares como fenómenos histéricos, al atribuirlos a los efectos ocasionados por el desplazamiento del útero por el interior del cuerpo femenino.

Permítanme que cierre este apartado con la afirmación categórica de que, desde tiempo inmemorial o desde siempre, la mujer ha sido un ser sometido por la sociedad gobernada por el hombre. Mas en el siglo XX se produce la gran mutación.

II. LA ESENCIA DE LA REVOLUCION SEXUAL

Es en 1955 —ya remontada la criminalidad masiva acumulada en la primera mitad de la Barbarie— cuando acontece el descubrimiento de la pildora contraceptiva en Estados Unidos por el doctor Pincus. Rápidamente, sin dejar pasar un lustro, se incorpora la píldora al uso rutinario, lo que permite a la mujer, por vez primera en la historia, ejercer un autocontrol sobre su fertilidad.

Se produce una catarata de cambios sociales y humanos. Entre ellos sobresalen estos dos: la revolución sexual y la liberación de la mujer.

La revolución sexual es el modo de celebrar el desglose de la sexualidad respecto al yugo de la procreación. La sexualidad adquiere un reconocimiento humano independiente en forma de un sexo no reproductivo, y deja de estar sometido a todo tipo de convencionalismos. Las relaciones sexuales toman un despliegue hasta entonces jamás alcanzado².

El cambio cualitativo revolucionario experimentado por la psicosexualidad, lo concreta el psiquiatra francés Arce³ en “una masculinización global del comportamiento sexual de las mujeres liberadas” Tal mutación se desdobra, a mi modo de ver, en estas dos vertientes: la nivelación de los papeles sexuales masculino y femenino y la desocultación de la sexualidad femenina.

Entre las incidencias niveladoras del comportamiento sexual masculino y femenino, sobresale el cierre de estas dos puertas: la del culto a la virginidad femenina y la del clásico cortejo masculino.

El culto a la virginidad o himenolatría, patrocinado por Artemisa, la hermana gemela de Apolo y diosa de la castidad y la virginidad, consideraba a la virginidad como la clave de la honra femenina y el honor de la familia. La virginidad se queda sin significado y hasta escasea cada vez más en el mundo el nombre femenino de Virginia.

El ocaso del clásico cortejo masculino, apoyado con una técnica de seducción, que podría obedecer al amor tipo Romeo, al deseo tipo Casanova o a la hostilidad contra la mujer tipo Don Juan⁴. Tal cortejo

² Foucault, M: *Historia de la sexualidad*. Siglo XXI. México, 1977: “La sexualidad se ha liberado del encierro de la función reproductora”.

³ Arce, G: A propos de la transformation de l'intimité. *Evolution Psychiatrique*, 2006; 71: 592-598. “La tendencia a borrarse la diferencia tradicional entre los sexos provoca una desaparición de la escisión entre mujeres respetables y las que son consideradas libres o libertinas”.

⁴ En mi libro: *Las nuevas adicciones*. TEA-Ediciones. Madrid, 2003, pp. 128-135 (“El

era como un duelo entre un asaltante masculino y un fortín femenino. Está claro que la mujer hoy lejos de posicionarse defensivamente o esperar tipo Penélope, está presta a adoptar un papel activo parangonable con el de su pareja.

Permítaseme aquí una acotación. No todos los hombres se han acomodado a la nueva entidad tomada por la pareja ni al innovador trato proporcionado a la mujer como una compañera. Por aquí se desliza la violencia de género como un problema no sólo judicial o criminológico sino como un grave problema de salud pública. Problema protagonizado en su mayor parte por la actitud machista masculina, definida como una postura de supremacía o menosprecio hacia la mujer.

Aunque la mayor parte de los maltratadores o violentos de género son machistas, no todos lo son. Se distribuyen en cuatro estirpes: los machistas, los maltratados en su infancia, los violentos en general y los consumidores de drogas. Más del 60% son hombres machistas exclusivamente violentos contra su pareja o expareja.

En contra del rumor exhibido, cualquier tipo de mujer puede caer en las redes del maltrato.

Otro antitopocazo es el de señalar que una vez establecida una conducta de abuso o maltrato de género, la terapia de pareja está contraindicada, porque sería como enfocar el problema terapéutico como un conflicto, cuando el problema consiste en la conducta masculina de maltrato físico, psíquico o sexual. Por ello se preconiza una terapia independiente de ambos: la de él para que cese en el maltrato de mujeres y la de ella para que se recupere de los efectos inducidos por la convivencia con el maltratador, convivencia que guarda una similitud con lo que es un secuestro.

Uno de los equipos más experimentados en el tratamiento de los hombres violentos con su pareja, instalado en Canadá⁵, se inclina por incluirlos en programas de terapia de grupo, protocolizados con tareas de formación personal, responsabilización y resolución de conflictos. La alta efectividad alcanzada en algunos casos, queda mermada por la elevada tasa de abandonos, en particular entre los hombres jóvenes que parecen ser los más violentos físicamente.

donjuán») se interpreta la conducta donjuanesca como una adicción a la seducción con una intención hostil o vindicativa. En esta perspectiva queda señalada una radical diferencia entre Casanova y Don Juan.

⁵ Mathieu, Bélanger, C. y Brisebois, H: *Thérapie de groupe pour homes violents envers leur conjointe: abandon thérapeutique chez ces hommes. Santé Mentale au Québec*, 2006; 31, 1: 169-187.

La desocultación de la sexualidad femenina inherente a la revolución sexual se refleja en estos tres cambios:

1º.- La reivindicación de la sexualidad clitoridiana como fuente de placer, un placer abierto tanto a la complacencia solitaria como al acto sexual. En el primer aspecto, con el aliento prestado por el cibersexo, ha conducido a la extensión masiva de la práctica masturbatoria en la población femenina. Y en el segundo, a competir como placer activo en cuanto coito clitoridiano con el coito vaginal pasivo, sin excluir la complementariedad entre ambos.

2º.- El funcionamiento del ciclo orgásmico femenino como una escala propiamente ascendente sin la interrupción representada por un periodo de latencia, o sea que en la mujer no se interpone como en el hombre un periodo de latencia entre orgasmo y orgasmo, consiguiendo pasar de la fase de excitación al orgasmo y a continuación sin demora a una nueva fase de excitación. Todo lo cual no puede dejar de causar un tremendo asombro a una sociedad que anteriormente trataba de autoengañarse negando la existencia de la sexualidad femenina.

3º.- La organización rítmica de la libido femenina, a diferencia de la masculina que se atiene más a relacionarse con estímulos externos, como si fuera una cuestión de azar. El funcionamiento del reloj de la emoción amorosa de la mujer se marca en tres esferas: la del ritmo cotidiano o circadiano con señales especiales para las vivencias amorosas a la hora de acostarse, a la salida del sueño de la noche y tal vez en la dulce tarde; la del ritmo mensual donde la activación de la libido femenina acontece durante el periodo de la ovulación, y el ritmo anual o estacional, caracterizado por una brusca elevación libidinosa durante los meses de la primavera, en los meses que los ovarios segregan más hormonas, lo que da una explicación razonable a la fijación de la época de natalidad máxima durante los meses de enero y febrero.

III. LA LIBERACION DE LA MUJER

La mujer confortada por el autocontrol de la fertilidad sustentado por el uso de la píldora contraceptiva ha experimentado un proceso de liberación personal, extendido a la vertiente interna, en forma de desinhibición, y a la externa, en forma de emancipación. Sus resultados de conjunto se materializan en el cambio experimentado en estos dos

campos existenciales: el campo de las funciones o roles y el campo de los rasgos de personalidad.

En la esfera de las *funciones o roles* la transformación de la moderna mujer es un vuelco gigantesco y positivo, presidido por la entrega masiva a los estudios universitarios y al trabajo extradoméstico. Su nuevo rol académico le ha abierto por fin el acceso a la formación cultural. Su entrega al trabajo extradoméstico ha significado para ella el desenjaulamiento familiar en el que había estado confinada, se decía que como un ama de casa cuando en realidad era más bien una servidora de la familia. El gran logro de la mujer ha sido la conquista de la independencia socioeconómica.

Continúa asumiendo un rol familiar pero completamente distinto al de antaño, dada su dedicación preferente al trabajo extradoméstico y además a contar con la colaboración cada vez más asidua de su pareja masculina.

Con relación al papel sexual ya quedó consignado cómo ahora se ha nivelado en un grado importante con el papel masculino, compartiendo abiertamente con su pareja iniciativa y placeres.

Lo que me ha sorprendido como resultado de las investigaciones psicosociales es que este profundo cambio funcional femenino, con una incorporación incluso a trabajos que se tenían por específicos masculinos, ha sido asumido por la moderna mujer sin experimentar un cambio notable en los *rasgos de su personalidad*⁶. Aseveración estadística y por tanto de un significado relativo, válida aproximadamente para el 70% de las mujeres. La mujer sigue siendo el mismo ser intuitivo y sentimental de siempre. Esta afirmación sobre la inexistencia de cambios personales notables, repito, tiene una base estadística y por tanto un significado restringido.

Diversos autores atribuyen incluso la persistencia de ciertas desigualdades funcionales o laborales entre hombres y mujeres al influjo ejercido por los respectivos estereotipos, aunque naturalmente sin descartar la decisiva influencia ejercida por la diversa estimación social aplicada al trabajo según sea realizado por hombre o por mujer. De todos modos cada vez hay menos puestos laborales específicos masculinos o femeninos.

Una rápida revisión nos va a permitir constatar que la mujer conserva sus rasgos clásicos, si bien en un contexto funcional donde ahora disfruta de una independencia social y económica.

⁶ López-Sáez, M., Morales, F. y Lisbona, A: Gender Stereotypes in Spain: Traits and Roles. *Spanish Journal of Psychology*. 2008; 2, 11: 609-617

El *patrón de actitudes femeninas* continúa ateniéndose a la expresividad y a la búsqueda de relaciones con los demás, en tanto el hombre pretende ante todo la autoafirmación y la conquista de dominio. En esta línea la mujer tiene un *locus control* emocional o de apoyo en el entorno, contrapuesto al del hombre centrado en su propio interior.

El cociente intelectual promedio de las mujeres sigue coincidiendo con el del hombre, si bien éste tiene una dispersión mayor tanto hacia arriba como hacia abajo. La *diferencia cognitiva cualitativa* se deja definir por los conceptos de inteligencia fluida, la inteligencia primaria que permite alcanzar nuevos conceptos y significados y comienza a estacionarse o agotarse a partir de la edad de veinte años, y la inteligencia cristalizada que se desarrolla sobre todo a partir del segundo tercio de vida mediante la ampliación de conceptos y significados proporcionada por las experiencias de la vida. En tanto la inteligencia fluida es un don selectivo femenino que permite “despertar” antes a la vida y la coloca en una situación ventajosa en el primer tercio de la vida, a continuación se equilibran la inteligencia fluida y la cristalizada, y a partir de los 40-50 años sobresale intelectualmente más el hombre merced a su mejor nivel de inteligencia cristalizada

El pensamiento lógico-racional constituido en cadena por asociación de ideas de semejanza o significado se deja en la mujer asaltar por la irrupción de *intuiciones*, con lo que el pensamiento avanza más rápidamente aunque con mayor inseguridad. Las intuiciones fueron consideradas durante largo tiempo como una especie de parásitos del pensamiento, tal vez por la desconfianza inspirada al ser en su mayor parte una producción femenina. Hoy se valora la intuición como una herramienta del método científico, con un papel básico en la fenomenología, que en todo caso permite avanzar en el desarrollo del diseño con más celeridad.

La *afectividad* sigue siendo un campo de registro y de expresión preferentemente femenino. El hombre trata de ocultar sus sentimientos sobre todo los negativos. El llanto continúa jugando un importante papel en la interacción con otras personas.

Es en la afectividad donde asienta el *radical humano perverso*: en la mujer en forma de astucia y en el hombre como egoísmo. Podríamos preguntarnos si hay en el cosmos un ser más astuto que la mujer o más egoísta que el hombre.

La *empatía*, o sea la capacidad de participar emocionalmente y algunas veces cognitivamente en los sentimientos de los demás, no ha dejado nunca de ser una de las características femeninas más notables en la esfera del altruismo a lo largo de los tiempos.

Entramos ahora en las categorías existenciales representadas por la espacialidad y la temporalidad.

La mujer no ha abandonado su preferencia por *el espacio* recordado conducida por un anhelo de seguridad y privacidad. Esta claustrofilia femenina se contrapone a la agorafilia masculina alimentada por el anhelo de riesgo o la pasión de libertad.

La temporalidad, al estilo de San Agustín y Heidegger, se concibe como una cadena de sucesivos momentos integrados cada uno de ellos por tres éxtasis: presente, pasado y futuro.

En tanto la temporalidad femenina muestra una clara inclinación al pasado, en forma de una especial fidelidad o apego a las raíces biográficas o una actitud nostálgica que puede hasta interpretarse como un factor predepresivo, la temporalidad masculina apunta hacia el futuro en forma de la entrega a un proyecto o a una búsqueda de cambios. Ciertos cambios representan para la mujer un psicotrauma. La depresión por mudanza —muchas veces para ir a un lugar mejor— es un trastorno propio de la mujer adulta descrito en el siglo pasado por autores alemanes como una *Umzugsdepression*.

La autoimagen corporal femenina es una elaboración existencial básica integrada por tres fuentes de datos: cómo la mujer ve su cuerpo (la envoltura corporal, cuerpo externo, *Körper* en alemán), cómo la mujer siente su cuerpo (el yo corporal, cuerpo vivenciado, *Leiben* alemán) y cómo cree que la ven los demás. La autoimagen femenina, elevada a la categoría de constructo identitario femenino básico, se atiende a tres referencias sustanciales: la esbeltez o la delgadez, la juvenilidad o la resistencia al paso de los años y la capacidad de agradar o provocar deseo, la sustancia de la femineidad.

La nota más característica de los últimos años es el sometimiento voluntario del cuerpo femenino a toda especie de manipulaciones físicas, químicas o quirúrgicas. El maquillaje al servicio del camuflaje. Dentro de las tres referencias señaladas la más mortificante y penosa es la de defenderse contra la angustia de envejecer. Uno puede preguntarse si la mujer que se maquilla hasta últimos extremos está más movida por el deseo de ocultarse que por el de mostrarse⁷. Lo más evidente es el deseo de camuflarse. De todos modos, yo mismo me he preguntado alguna vez si la mujer no estará sustituyendo el sometimiento al hombre por el sometimiento a la autoimagen corporal.

⁷ Martinet, S. Bt al: Maquillage: Phénoméne esthétique ou symptome. *Psychologie Medicale* 1989: 21, 6: 683-685. "Se podría asimilar el maquillaje a un síntoma de conversión histérica, pues marca sobre el cuerpo la angustia y el deseo de la mujer".

La *creatividad* es obra más del pensamiento que de la inteligencia, en forma de un pensamiento lateral o de costado, un pensamiento sujeto a una trayectoria inédita. La mujer no se ha mostrado muy creativa en el curso de los tiempos y sigue sin mostrarse, a despecho de que la materia prima de la creatividad, integrada por imágenes, fantasías, intuiciones u ocurrencias es más copiosa en su mentalidad que en la masculina. Lo que yo creo que impide a la mujer entregarse en su plenitud a la creatividad son los elementos de la personalidad precisos para el desarrollo del acto creativo, tales como la independencia, la seguridad en sí misma, el inconformismo crítico, el espíritu de rebeldía o la audacia para saltarse las normas⁸.

IV. CAMBIOS EN LA INCIDENCIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO EN LOS ÚLTIMOS SESENTA AÑOS

En los últimos sesenta años se ha producido en la población occidental adulta una elevación de la prevalencia anual del trastorno depresivo pasando del 5% al 9%. El hecho ha sido analizado por mí mismo a través de cuatro estratos sucesivos: el Estrato de la Guerra Fría (1950-65), presidido por la acumulación de las cuatro modalidades de situación depresógena: el duelo, el estrés laboroeconómico, la soledad y la irregularidad imperante en los hábitos de vida; el Estrato de la Liberación de la Mujer (1966-80), donde confluye la protección de la mujer contra la depresión mediante la entrega al trabajo extradoméstico o al estudio, con la desmembración de la familia y la protesta masculina alentada por el sentimiento de expropiación; el Estrato del Consumo Juvenil de Drogas (1981-95), ya que tanto las drogas legales como las ilegales suelen ejercer una potente acción depresógena y, finalmente, el Estrato de la Invasión de la Tecnología (1996-2010), invasión que ha consistido en alzaprimar la máquina o la herramienta técnica como objeto de consumo organizado en forma un campo de un tecnosistema social. Una sociedad entregada a la tecnología es un campo de siembra de factores depresógenos tales como la imposición de la prisa, la exigencia de cambios acelerados en el modo de vida cada vez que aparece un nuevo instrumento tecnológico, la interferencia de la comunicación cara a cara, factores acompañados por un estilo de

⁸ Puede consultarse a este respecto mi libro: *El talento creador. Rasgos y perfiles del genio*. Temas de Hoy. Madrid, 1995. Capítulo 3. "Los ingredientes específicos del genio". Pp. 85 a 125.

vida propicio para la irrupción de la depresión, donde sobresalen el sedentarismo, la hiperfagia o la alimentación inadecuada y el sueño insuficiente o de instauración tardía.

Y como factores depresógenos extendidos a lo largo de los cuatro estratos en forma progresiva se halla la acumulación de trastornos somáticos crónicos con dolor físico y el alargamiento de la expectativa de vida⁹.

A la par que casi se ha doblado la prevalencia de la depresión en los últimos sesenta años se ha producido el hecho insólito de disminuir el índice del trastorno depresivo femenino-masculino. En tanto anteriormente el índice era de 3 mujeres por 1 hombre, en la actualidad es de 2 a 1. Tamaña reducción proporcional de la incidencia depresiva femenina es imputable a la emancipación de la mujer acontecida desde 1960, o sea al cambio experimentado por el ejercicio de sus roles o funciones en todos los ámbitos, especialmente en su entrega al estudio y al trabajo extradoméstico, y la conquista consiguiente de independencia socioeconómica.

V. LOS FACTORES RESPONSABLES DE LA MAYOR SUSCEPTIBILIDAD FEMENINA AL TRASTORNO DEPRESIVO¹⁰

La mayor susceptibilidad femenina para el trastorno depresivo constituye un dato epidemiológico permanente, inducido por un conjunto de factores biológicos y psicosociales que podemos desglosar en cinco series: el cerebro, el sistema neuroendocrino, el estado somático general, la personalidad y la instalación social.

En el *cerebro femenino* hay la evidencia de dos elementos depresógenos: primero, una tasa más baja de neurotransmisores, tal vez debida a la organización unitaria de ambos hemisferios facilitada por la conexión más estrecha entre ambos por medio de un cuerpo calloso particularmente voluminoso; segundo, el predominio general del hemisferio derecho en la mujer, antaño considerado este hemisferio como el sustrato de la afectividad, y hoy como la sede de las emociones negativas, que asume incluso un papel de funcional en algunos episodios depresivos.

⁹ Mi estudio pormenorizado de los cuatro estratos se encuentra en Saéz, L. Pérez, P. y Hoyos, I: *Occidente enfermo*. Editorial Grin, Alemania, 2011. Capítulo I: *Factores determinantes del incremento del trastorno depresivo en los últimos sesenta años*. Pp. 16 a 70.

¹⁰ El antecedente de este estudio se encuentra en mi trabajo: *Las causas de la Depresión*. Anales Real Academia Nacional de Medicina, 2012 (en prensa).

El sistema neuroendocrino puede facilitar la instauración de la depresión en la mujer por tres vías distintas: primera, la inclinación del sistema hipofisoadrenal femenino a la sobreactividad y la desregulación; segunda la mayor incidencia femenina de la patología orgánica o funcional del tiroides, en una proporción de 4 a 1, y, tercera, los momentos perimenstrual, premenopáusicos y postparto con el denominador común de la caída de estrógenos, o sea los esteroides gonadales femeninos, hormonas que desempeñan un papel fundamental en el funcionamiento del cerebro femenino por medio de mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos tales como estimular la actividad y el desarrollo de las sinapsis, elevar la actividad de los sistemas noradrenérgico (inhibición de la recaptación y de su destrucción) y serotonérgico (incremento de la síntesis y de la densidad de los neuroreceptores), inhibir la actividad de la enzima monoaminooxidasa en la corteza cerebral y regular y sincronizar la actividad de los ritmos circadianos.

Conviene indicar que en tanto la depresión perimenstrual (mejor llamada así que depresión premenstrual) y la depresión premenopáusica (mejor llamada así que perimenopáusica) obedecen como factor determinante principal o único a la caída de estrógenos, la causalidad de la depresión maternal o depresión postparto, depresión que incide sobre el 15% de los partos como la complicación obstétrica más frecuente, se distribuye entre factores diversos adscritos a las cuatro especies de enfermedad depresiva: como depresión endógena bipolar se acumula en el primer mes del postparto; como depresión situativa es ocasionada por la falta de apoyo emocional o social registrada en especial durante los últimos meses del embarazo o por un fondo de insatisfacción sexual o emocional con la pareja; como depresión psicógena, puede ser provocada por el sentimiento de incapacidad de una mujer débil o insegura o hipersensible para tutelar al bebé o para dar el salto de ampliar su identidad de mujer a mujer madre; y la depresión somatógena, ocasionada por el descenso de los esteroides gonadales, la tiroiditis autoinmune o algún proceso infeccioso. La depresión postparto se muestra en la práctica a menudo como el resultado psicopatológico de una causalidad múltiple interaccionada.

De aquí proviene que el cuadro clínico de la depresión postparto se atenga a un amplio espectro, desde el polo de una depresión completa o masiva hasta una depresión mitigada o parcial integrada por quejas somáticas o por la sensación de la falta de capacidad personal para atender y educar al niño.

Entre *los factores somáticos generales* inductores de depresión con mayor presencia en la mujer que en el hombre sobresalen los cuadros somáticos crónicos con dolor físico, el mayor efecto depresógeno del alcohol o del tabaco, el mayor uso de las estatinas anticolesterol y el índice más elevado de obesidad.

A continuación comentaremos con brevedad el mecanismo de acción depresógena de los cuatro factores señalados.

La experiencia demuestra que un enfermo, incluso sin antecedentes depresivos, al ser afectado por una patología médica seria, adquiere una especial propensión a hundirse en un estado depresivo. Esta vulnerabilidad se acrecienta cuando se trata de un proceso somático crónico acompañado de dolor físico, hasta el punto de que el 60% de los enfermos somáticos crónicos con dolor están afectados por un episodio depresivo. Lo más escandaloso en la perspectiva clínica es que la sintomatología depresiva pasa inadvertida a menudo, al ser atribuida al proceso somático. La acción depresógena del dolor en cuanto emoción negativa, reforzada con la disfunción emocional provocada por el propio dolor en forma de irrupción de miedo o ansiedad, culmina con mucha frecuencia en un estado depresivo a través de su impacto sobre los cuatro mecanismos patogénicos de la depresión, o sea los mecanismos neurofisiológicos, neuroquímico, neuroendocrino y neuroinmune, a los que se agrega la limitación impuesta sobre la interacción social y los hábitos de vida rutinarios. De aquí que sólo se libren de trastornos depresivo menos del 40% de los enfermos somáticos crónicos con dolor. Y sin embargo esta depresión pasa inadvertida a menudo, lo que podría remediarse practicando en estos enfermos un examen psiquiátrico sistemático ¹¹.

La acción depresógena habitual del alcohol etílico se debe en principio a que total las moléculas sedantes son depresógenas, acción reforzada en el caso del alcohol con la activación de tres resortes neuroquímicos: la hipoactividad noradrenérgica, impuesta por el hipermetabolismo de las catecolaminas y el descenso del número de los receptores noradrenérgicos; la hipoactividad serotoninérgica, debida a la hiperdegradación de la serotonina, y la hipercolinergia inducida por el incremento de la síntesis de acetilcolina. Pues bien, la determinación de un trastorno depresivo por el consumo de alcohol resulta más elevada en la mujer por razón de sus escasas defensas enzimáticas específicas como la escasez de alcoholdehidrogenasa en la mucosa gástrica¹².

¹¹ Rimasson, D.E. y Gay, M.C: Le fonctionnement émotionnel lors de la douleur chronique: état de la question. *Annales Médico-Psychologiques*, 2012; 170. 163-168.

¹² Ampliación de datos en mi libro: *Los secretos del alcoholismo*. Ediciones Liberta-

La acción del tabaquismo resulta controvertida y no puedo resumirla aquí. Simplemente me limitaré a consignar que incluso el consumo ligero de tabaco exalta el riesgo de depresión en la mujer, a causa de inhibir la actividad de los estrógenos. Además es conocido que el tabaquismo tiene en la mujer consecuencias en el ciclo a todos los niveles: trastornos del ciclo, menopausia precoz y por ello más turbulenta, disminución de la fertilidad y aumento de los embarazos extrauterinos, y que acentúa la aparición de arrugas en el rostro femenino. A ello se agrega que la mujer está más vinculada que los hombres a los estímulos condicionados del tabaco no nicotínicos. Por ello, responden peor a la terapia nicotínica¹³.

El sector de la población femenina de edad superior a los 40 años es el más asiduamente tratado con estatinas como remedio contra la elevación del colesterol. Desde hace varios años se vienen acumulando los trabajos que denotan la sobreincidencia del trastorno depresivo, el acto suicida o el comportamiento impulsivo entre los enfermos tratados con estatinas planteándose la duda de si son efectos de la molécula o se debe al descenso del colesterol demasiado intenso o brusco.

Resulta que el colesterol, a despecho de no atravesar la barrera hematoencefálica, ejerce una poderosa acción sobre el cerebro mediante su conversión en pregnenolona y en otros neuroesteroides, sustancias neuroactivas que protegen al sistema nervioso contra el comportamiento impulsivo y regulan la respuesta al estrés. El papel del colesterol plasmático en cuanto precursor de neuroesteroides es de una importancia capital¹⁴.

La mayor tendencia a la obesidad de la población femenina es otro hecho que contribuye a la sobrecarga depresiva que soporta la mujer. Una de cada tres personas obesas sufre al menos un episodio depresivo a lo largo de su vida, en cuya causalidad los factores intervinientes más sobresalientes son los metabólicos (sobre todo la diabetes tipo 2) juntamente con el descenso de la autoestima o el sedentarismo.

La personalidad femenina, más dependiente emocionalmente de los demás (amistades, familia) que la masculina, dada su actitud de entrega a la expresividad y a la comunicación, se muestra mucho más

rias. Madrid, 1998. Capítulos sobre el alcoholismo femenino pp. 227 a 242 y El alcohol depresivo pp. 365 a 372.

¹³ Cosgrove, K., Esterlis, I. Mckee, A. et al: Sex differences in availability of B2-nicotinic acethylcholine receptors in recently abstinent tobacco smokers. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69, 4: 418-426.

¹⁴ Garland, M. et al: Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide. *British J Psychiatry* 2000; 177. 77-83. El colesterol bajo como marcador periférico para el parasuicidio.

abierta e indefensa al influjo de las situaciones depresógenas. Además, la personalidad límite, el tipo de personalidad con incidencia depresiva más elevada, es tres veces más frecuente en la población femenina.

La instalación social de la mujer, notablemente mejorada en los últimos años según hemos visto, sigue sin alcanzar una nivelación suficiente con la posición masculina, al impedirlo la subestimación del papel laboral femenino, que se refleja en mayores dificultades para el ascenso jerárquico y en un salario algo más reducido. Con todo, en este apartado ocupan los hábitos de vida el factor depresógeno psicosocial número uno, representado por el sedentarismo, la alimentación inadecuada y el inicio del sueño nocturno después de las doce horas. Precisamente, en la corrección de estos inconvenientes mediante un estilo de vida más adecuado, posee la mujer de hoy un talismán a su alcance para disminuir considerablemente el riesgo de ser afectada por un trastorno depresivo.

VI. SISTEMA DE LAS ESPECIES DE TRASTORNO DEPRESIVO EN LA MUJER EN EDAD FÉRTIL

Se consigna en el esquema adjunto la ordenación sistemática de los trastornos depresivos en la mujer en tres especies: primera, el predominio femenino en las cuatro modalidades de enfermedad depresiva,

SISTEMA DE LAS ESPECIES DEL TRASTORNO DEPRESIVO (TD) EN LA MUJER EN EDAD FÉRTIL

- | | | |
|---|---|--|
| 1. LAS CUATRO ESPECIES DE ENFERMEDAD DEPRESIVA | { | D. ENDÓGENA { MONOPOLAR (1 a 1)
BIPOLAR (1'5 a 1) }
D. PSICÓGENA (3 a 1)
D. SITUATIVA (2 a 1)
D. SOMATÓGENA (2'5 a 1) |
| 2. LAS FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES DEL TD EN LA MUJER | { | D. ESTACIONAL (4 a 1)
D. FÓBICA (4 a 1)
D. ALIMENTARIA (10 a 1)
D. FIBROMIÁLGICA (10 a 1) |
| 3. LOS TIPOS ESPECÍFICOS DEL TD EN LA MUJER (DÉFICIT DE ESTRÓGENOS) | { | D. PREMENSTRUAL O PERIMENSTRUAL
D. POSTPARTO { ENDÓGENA
ESTROGÉNICA (5%)
TIROIDEA
PSICOSOCIAL (SITUATIVA)
PERSONAL (PSICÓGENA) }
D. PERIMENOPAÚSICA O PREMENOPAÚSICA |

con inclusión entre paréntesis del índice de morbilidad entre mujer y hombre, segunda, las formas *clínicas especiales* del trastorno depresivo en la mujer, con un predominio femenino oscilante según la forma entre 10 a 1 y 4 a 1; tercera, los tipos *específicos* del trastorno depresivo en la mujer, debidos a una tasa plasmática baja de estrógenos.

La clásica depresión o disforia premenstrual afecta al 5% de la población femenina adulta. Recientemente, ha comenzado a circular en la bibliografía internacional la propuesta de sustituir su denominación por la de *depresión perimenstrual* con objeto de englobar un lapso cronológico algo más amplio: los seis días anteriores al inicio del ciclo, los cinco días del ciclo y los cuatro posteriores. De modo que su extensión se dilata desde la última semana de la fase luteal hasta los primeros días de la fase folicular. Por lo general, cursa básicamente con la asociación de síntomas afectivos (tristeza, irritabilidad, labilidad emocional) con el hambre de dulces y chocolate y la hinchazón dolorosa del cuerpo, sobre todo de manos y abdomen. Suele constituir una depresión intermitente breve mantenida como tal indefinidamente, si bien algunas veces se expande su límite cronológico y llega a convertirse en un estado depresivo permanente.

La depresión perimenstrual se atribuye a la caída de estrógenos con la consiguiente hipoactividad serotoninérgica o a una sensibilidad cerebral anómala a los cambios hormonales, en especial al descenso de los estereoides gonadales. Puede corregirse con la administración de algún producto proserotonérgico de una manera continua, intermitente (durante la última semana o dos semanas de la fase luteínica) u oscilante (dosis baja durante la fase folicular o dosis algo más alta durante la fase luteínica). Algunas veces resulta conveniente asociar el producto antidepressivo con un diurético o una sustancia antiadictiva para el alimento (en especial la naltrexona).

La depresión postparto obedece, según ya hemos expuesto en líneas anteriores, a una causalidad distribuida en los cuatro órdenes correspondientes a las cuatro categorías de enfermedad depresiva, algunas veces intervinientes en forma asociada. Representa la complicación obstétrica más frecuente ya que se presenta en el 15% de los postpartos. Su detección reclama una atención especial ya que la nueva madre depresiva no identificada como tal se relaciona con el bebé con una interacción emocional precaria o distorsionada que puede conducir a la criatura al autismo, a la psicosis o a la alexitimia. Tampoco hay que precipitarse en el diagnóstico de la depresión postnatal ya que puede confundirse con

los llamados “días azules” (*postpartum blues*) que se manifiestan durante la primera semana del postparto por crisis repetidas de llanto que casi siempre se extinguen espontáneamente al cabo de tres o cuatro días.

La denominada *depresión perimenopaúsica* aparece casi siempre dos años antes de interrumpirse el ciclo, momento en el que comienzan a detectarse en el plasma cambios hormonales (el descenso de estrógenos y la elevación de la hormona folículoestimulante FSH) por lo que se la empieza a conocer como la depresión premenopaúsica. Conviene agregar que tanto la menopausia precoz como la debida a la castración quirúrgica suelen doblar la incidencia del trastorno depresivo propio de la menopausia fisiológica.

Es preciso llamar la atención de que la incidencia del trastorno depresivo por el suicidio en el embarazo es notablemente baja, incluso inferior a la correspondiente tasa registrada en la población femenina en edad fértil. Llama particularmente la atención la escasa repercusión depresiva alcanzada por la revolución endocrina gravídica, dato que se atribuye al influjo protector ejercido por el propio proceso psicofisiológico maternal. Mas cuando hace irrupción en pleno embarazo un trastorno depresivo se precisa modular la terapia psicofarmacológica con arreglo a estos dos principios: primero, excluir los medicamentos teratógenos; segundo, administrar la medicación correcta en dosis algo más elevadas de lo común por razón de hallarse disminuida la absorción gastrointestinal y exaltada la actividad hepática.

No quisiera finalizar sin señalar que la temática del trastorno depresivo, tanto en su causalidad como en su sintomatología, se polariza en torno a cuatro grandes temas humanos:

- La salud del cuerpo o la hipocondría, tema compartido por ambos géneros.
- La salud del alma o el sentimiento de culpa, tema compartido por ambos géneros.
- La preocupación económica o la idea de ruina, tema prevalente en el género masculino.
- La preocupación amorosa o la sensación de desamor, tema prevalente en el género femenino.

La melancolía de amor¹⁵ femenino se encuentra repetidamente descrita desde el siglo XI, si bien naturalmente casi siempre con escaso

¹⁵ He revisado con cierto detenimiento “la melancolía de amor” en mi monografía *Vencer la depresión con la ayuda del médico, la familia y los amigos*. Temas de Hoy, Madrid, 1994 y 1996. Pp. 114-119.

rigor. Una de las descripciones más validas es el delirio erotómano por Cléranbault¹⁶ en el que la mujer vive la ilusión o la convicción de ser amada por un hombre más bien desconocido, delirio compartido con otros cuadros clínicos femeninos como el estado bipolar hipomaniaco o el síndrome parafrénico.

INTERVENCIONES

Prof^a. Maroto Vela

Quiero dirigir unas palabras al Prof. Alonso Fernández para demostrarle mi más profundo respeto y admiración. Además, quiero hacer dos comentarios, y formularle una pregunta.

El primer comentario se refiere al ancestral aislamiento de la mujer a lo largo de la historia y que se describe magníficamente en la idea de la escuela platónica, que decía dar gracias a los dioses por haber nacido humano y no anima, hombre y no mujer y griego y no bárbaro. Y eso, proviniendo de la Grecia clásica, de donde nace toda nuestra cultura, y cuna de la democracia.

El segundo comentario se refiere a que, además de considerar a Eva como la primera mujer, según la tradición judía de Ben Sira (siglo X d.C.), existió Lilith. Ella también se rebeló contra Adán, diciendo “yo no me acostaré abajo y tu encima”. Dios se enfadó con ella, por lo que se ocultó en el espacio aéreo. Los ángeles fueron a buscarla y, como no venia, Dios la condenó a que 100 de sus hijos morirían cada día, según lo cual cada día mueran 100 demonios. Asimismo se encargó de enfermar a los niños de pecho, a los ocho días si eran niños, y 20 si eran niñas, estableciendo ya una diferenciación que hoy en día llamaríamos de género. Si los niños llevaban un amuleto con el nombre de un ángel, los cuidaba y no morían. Según eso, ¿Podríamos establecer una conexión con el concepto de ángeles de la guarda católicos?

En relación a la pregunta me gustaría que me dijera, si tal y como él considera que la mujer tiene un mundo más estrecho y cerrado que el hombre; su proyección del futuro es menor; que valora más la autoimagen, pero, sobre todo, que tiene una casi nula capacidad creativa porque está más inhibida, tiene menos inquietudes y, en definitiva, es menos arriesgada y transgresora. ¿No es eso lógico tras su posible

¹⁶ Cléranbault, G.C: *Oeuvre psychiatrique*. Puf, Paris, 1942.

sometimiento, o falta de reconocimiento a través de los siglos (por lo tanto, su alejamiento del mundo que la rodeaba), y no a la posible diferencia biológica existente?

Infinitas gracias por su conferencia.

Prof. Rubia

Hoy sabemos que en el cromosoma masculino Y existe una región llamada SRY (por las siglas inglesas de región determinante del sexo del cromosoma Y) que cuando se expresa desarrolla las gónadas masculinas que producen andrógenos, especialmente testosterona, y que al circular en la sangre fetal desarrolla el cerebro masculino. Si este factor no se expresa, el cerebro del feto será femenino, por lo que por defecto todos seríamos hembras.

A la vista de este hecho, ¿no cree que el relato bíblico en el Génesis sobre la creación de Eva de un costilla de Adán debería ser al revés?

Prof. Clavero

Felicito al Prof. Alonso Fernandez por su clara y brillante exposición, donde hace gala de un profundo conocimiento del pensamiento del género femenino. También explica las bases fisiológicas que lo relacionan con la endocrinología de la mujer, especialmente con los estrógenos. Como Ginecólogo admito que me ha sido de gran utilidad todo lo expuesto y prometo leer detalladamente lo que se publicará más extensamente. Me ha parecido entender que a pesar de las diferencias con la mentalidad del género masculino, que enfrentan el machismo con el feminismo, existe una compensación, un equilibrio social entre los integrantes de ambos sexos, y yo estoy de acuerdo con ello. Es cierto que en los escritos hebreos se denigra a la mujer, pero hasta hoy en día, es la mujer quien define la raza de su hijo. En los matrimonios mixtos, si ella es judía, todos sus hijos, todos, lo serán también; en caso contrario será un consejo similar al sanedrín quien decide sobre la raza de ese niño. Otro ejemplo de equilibrio entre culturas machistas lo tenemos en el islam. Es cierto que el varón es el dueño de su mujer, pudiendo incluso matarla si merma los atributos que le confiere el corán, pero en todas las familias musulmanas quien manda es la madre, especialmente la anciana, que ejerce un poder indiscutible, un

verdadero matriarcado sobre sus hijos varones. Reitero mi felicitación por su excelente conferencia.

CONTESTACIÓN A LAS INTERVENCIONES DE LOS SEÑORES ACADÉMICOS

Muy agradecido a los tres académicos intervinientes porque con sus obsevaciones han prestado una importante contribución al tema tratado en esta velada.

A la Prof^a. Maroto Vela

Entiendo que Lilith, la primera esposa de Adán según el Talmud, era la reencarnación del mal demoniaco, mientras que la imagen de Eva ofrece varias lecturas, desde la rebeldía desobediente hasta la pasión por el conocimiento, por lo que alguna vez la he propuesto yo mismo enaltecerla como posible patrona de los investigadores (y esto no es broma).

En cuanto a la diferencia entre el mundo femenino y el masculino opino tal como la Doctora Carmen Maroto parece sugerir, que interviene una interacción de factores biológicos y factores historicoculturales.

Al Prof. Rubia

Entiendo que entre la secreción testicular y la región determinante del sexo del cromosoma Y existe una función simbiótica de papeles que apunta en la misma dirección (me inclino ante la grandeza del cromosoma Y como depósito de 78 genes) a ello se debe que la diferenciación genética del cerebro masculino se desarrolla más precozmente que la diferenciación femenina.

Por lo demás, opino lo mismo que el Profesor Rubia que pudo haber habido una confusión de costillas en la exposición regogada en el Génesis.

Al Prof. Clavero

Entiendo que jamás ha habido un altercado sociocultural aunque si se halla muy extendido el matriarcado familia tal como sugiere el

Profesor Clavero sobre todo en relación con la educación de los hijos.

En lo tocante a atenerse a la línea materna para señalar la orientación de la descendencia es un fenómeno conocido en antropología sociocultural como matricentrismo y su variante de matrilocalidad que ha sido una tendencia imperante a lo largo de los siglos al no contar con un proceso de identificación seguro y fiable acerca de la paternidad.

CONTRIBUCIÓN DE LOS SENSORES METABÓLICOS SOBRE LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y EL CONTROL DEL PESO CORPORAL

CONTRIBUTION OF METABOLIC SENSORS ON FEEDING BEHAVIOUR AND THE CONTROL OF BODY WEIGHT

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

Los sensores metabólicos juegan un papel importante en el control de la ingesta, utilización de nutrientes y en las manifestaciones de la conducta alimentaria. En este trabajo describimos el estudio realizado en nuestro laboratorio sobre la glucocinasa (GK) como sensor cerebral de glucosa, la AMP cinasa (AMPK) como detector del descenso de la carga energética intracelular y la proteína S6K en la ruta de señalización mTOR con efectos contrarios a la anterior. Los sensores de glucosa son diseños moleculares que detectan con exactitud las concentraciones de glucosa facilitando con ello la homeostasis de esta hexosa. La GK la consideramos como componente de un sistema sensor de glucosa que puede modular la conducta alimentaria e indirectamente el control del peso corporal. Nuestros resultados indican la presencia de los ARN mensajeros y proteínas de GLUT-2 y GK coexpresados fundamentalmente en las áreas del hipotálamo responsables del control de la ingesta de alimentos. También hemos encontrado una actividad fosforilante de la glucosa con una alta K_m y con propiedades cinéticas similares a las descritas previamente en hígado, con una alta K_m para glucosa y no inhibición por glucosa-6-fosfato. La actividad de GK puede también ser regulada por una proteína reguladora de la glucocinasa

(GKRP), la cual ha sido identificada en las mismas áreas cerebrales que la GK. La coexpresión de estas moléculas podrían jugar un papel como sensores de glucosa, donde el GLUT-2 puede jugar un papel permisivo y las interacciones de GK con GKRP podrían desempeñar una auténtica actividad sensora de glucosa. Además los péptidos anorexígenos en este sistema podrían facilitar la transducción de señales requeridas para producir un estado de saciedad. De hecho el GLP-1 reduce significativamente el metabolismo de glucosa en las áreas del hipotálamo y tronco del cerebro relacionadas con la ingesta de alimentos, lo que abre nuevos horizontes en el estudio de los aspectos fisiopatológicos de la conducta alimentaria.

Además hemos estudiado las funciones de AMPK y la ruta mTOR/S6K en las áreas hipotalámicas ventromedial (VMH) y lateral (LH) bajo situaciones con alteraciones del estado nutritivo y del balance energético. Nuestros resultados revelan que las activaciones de AMPK y S6K en VMH y LH ocurren en respuesta a los cambios en las concentraciones de glucosa o del estado nutritivo, así como que GLP-1/exendina-4 actúan para contrarrestar la activación/inactivación de estas cinasas, lo que apoya un papel modulador de estos péptidos sobre las cinasas. Por otra parte los GLP-1/exendina-4 podrían contribuir a la normalización de los valores alterados de estas cinasas en estados fisiopatológicos como la obesidad.

Abstract

Metabolic sensors play an important role in the control of food intake, utilization of nutrients and demonstration of feeding behaviour. In this work we describe the study done in our laboratory on glucokinase (GK) as brain glucose sensor, the AMP kinase (AMPK) as detector of the fall of intracellular energy charge and as the S6K in the signaling pathway of mTOR with opposite effects to AMPK. Glucose sensors are molecular designs that detect with accuracy glucose concentrations, facilitating therefore the homeostasis of this hexose. We consider GK as a component of a glucose sensor system that might modulates the feeding behaviour and indirectly the control of body weight. Our findings indicate that GK and GLUT-2 mRNAs and proteins are coexpressed mainly in areas of the hypothalamus implied in the control of food intake. We have also found a high glucose phosphorylating activity with kinetic properties similar to that reported in the liver,

with a high apparent K_m for glucose that displays no product inhibition by glucose-6-phosphate. GK may be also regulated by the presence of glucokinase regulatory protein (GKRP), which has been identified in the same brain areas than GK. The coexpression of these molecules might play a role as glucose sensors in which GLUT-2 has a permissive role and the interactions of GK with GKRP made possible a real sensor activity. Furthermore, the effects of anorexigenic peptides in this system should facilitate the transduction of signals required to produce a state of satiety. Thus, GLP-1 reduced significantly the glucose metabolism in areas of the hypothalamus and brainstem related with food intake, which open new ways to the study of pathophysiological aspects of feeding behaviour.

Besides we have studied the functions of AMPK and mTOR pathway in the hypothalamic areas ventromedial (VMH) and lateral (LH) under situations with alterations of the nutritional status and energy balance. Our results revealed that the activation of AMPK and S6K in VMH y LH occur in response to the changes of glucose concentrations or in the changes in the nutritional state, as well as GLP-1/exendin-4 act by counteracting the activation/inactivation of these kinases, which support a modulating role of these peptides on the kinases. On the other hand, GLP-1/exendin-4 might contribute to the normalization of the altered values of these kinases in pathophysiological states such as obesity.

INTRODUCCIÓN

Por estudios realizados hace aproximadamente 70 años, con lesiones o estimulaciones en distintas áreas cerebrales, conocemos que el hipotálamo juega un papel fundamental en la regulación de la conducta alimentaria y de la homeostasis energética. Fundamentados en observaciones, tales como que la estimulación eléctrica del núcleo ventromedial hipotalámico (VMN) suprimía la ingesta de alimentos y que las lesiones bilaterales de esta estructura producía hiperfagia y obesidad, el VMN fue denominado centro de la saciedad, mientras que las alteraciones inducidas en el área lateral hipotalámica (LHA) produjeron respuestas opuestas a las anteriores y por ello fue llamado centro del hambre. También en esas actividades están implicada la médula oblonga con el núcleo del tracto solitario (NTS) y el núcleo motor del vago (1,2). Estas áreas cerebrales usan estructuras del sis-

tema nervioso autónomo para modular la homeostasis de la glucosa en hígado y la secreción del páncreas endocrino, a la vez que estas regiones pueden alterarse por señales metabólicas que modifican la actividad eléctrica de neuronas por la aplicación directa de glucosa o por cambios de la glucemia (2,3).

Actualmente se considera la existencia de subpoblaciones específicas de neuronas implicadas en la homeostasis energética, localizadas en los centros del hambre y la saciedad y en otras áreas del hipotálamo, las cuales constituyen circuitos neuronales que contienen péptidos orexígenos y anorexígenos y sus receptores así como sensores metabólicos, capaces de generar respuestas integradas a estímulos aferentes relacionados con modificaciones de metabolitos o de los depósitos de nutrientes.

Los sensores metabólicos juegan un papel muy importante en el control de la ingesta y utilización de los nutrientes y en las manifestaciones de una conducta alimentaria, como se demuestra con el papel desempeñado por la glucocinasa como sensor cerebral de glucosa, la AMP cinasa (AMPK) como detector del descenso de la carga energética intracelular y con la proteína S6K en la ruta de señalización mTOR con efectos contrarios al anterior. Estos tres sensores metabólicos han sido estudiados por nuestro grupo de investigación, con los resultados y conclusiones que se detallan más abajo.

GLUCOCINASA COMO UN SENSOR CEREBRAL DE GLUCOSA Y SUS IMPLICACIONES SOBRE EL CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTOS

La homeostasis de la glucosa requiere de mecanismos hormonales y nerviosos para hacer frente al normal funcionamiento del cerebro y los tejidos periféricos. De esta forma la glucosa es necesaria como un sustrato energético, pero también como una molécula de señalización implicada en la secreción de insulina dependiente de glucosa, la estimulación del transporte de glucosa y la utilización de glucosa por el músculo, así como la modulación de la conducta alimentaria y la liberación de hormonas contrareguladoras ante situaciones de hipoglucemia. Por tanto los mecanismos glucorreguladores son fundamentales para proporcionar un suministro continuo de glucosa al sistema nervioso central y para hacer frente a las necesidades metabólicas de los tejidos periféricos. Las concentraciones circulantes de glucosa

se mantienen dentro de un rango fisiológico dependiendo del estado alimentario del individuo, los efectos antagonistas de las hormonas pancreáticas insulina y glucagón, las actividades del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y los componentes del sistema nervioso autónomo. Alteraciones de los valores normoglucémicos tienen consecuencias deletéreas que aumentan la morbilidad y mortalidad de la población. Con objeto de evitar oscilaciones marcadas de la glucemia, los sensores de glucosa actúan en intestino, células pancreáticas endocrinas, vena porta, sistema nervioso central y algunas células neuroendocrinas, lo cual permite generar los mecanismos necesarios para mantener la homeostasis de la glucosa.

Los sensores de glucosa son diseños moleculares que determinan con precisión las concentraciones de glucosa en el espacio extracelular. La primera indicación sobre un sistema sensor de glucosa (4) fue descrita en las células pancreáticas beta, constituido por la isoforma del transportador de glucosa GLUT-2 y por la glucocinasa. Estas proteínas tienen una alta K_m para transportar o fosforilar la glucosa respectivamente, lo cual permite que intervengan cuando aumenta la glucosa circulante después de las comidas. Las células pancreáticas beta detectan las concentraciones de glucosa mediante los productos de su catabolismo, de forma que el grado del catabolismo de la glucosa debe ser proporcional a las concentraciones de glucosa en el espacio extracelular. La actividad de GLUT-2 juega un papel permisivo para el catabolismo de la glucosa, pero no es determinante como sensor de glucosa, ya que el transporte de glucosa en las células beta es 100 veces más alta que el grado de metabolización de la glucosa. En contraposición con ello, la GK cataliza el paso limitante del metabolismo de la glucosa actuando como un auténtico sensor de glucosa. La GK controla la oxidación de la glucosa y la formación de ATP, y como consecuencia de ello incrementa el cociente ATP/ADP que facilita el cierre de los canales de potasio y la despolarización de la célula beta, lo cual promueve la apertura de los canales de calcio dependientes del aumento del voltaje celular. Estos cambios inducen una elevación del calcio intracelular responsable de la exocitosis de los gránulos de secreción de insulina.

Otro sistema sensor de glucosa (5) está localizado en la vena porta, cercano al hilio hepático y conectado a través de las ramas hepáticas aferentes del nervio vago a neuronas sensoras presentes en el hipotálamo lateral y el núcleo del tracto solitario. Este sensor de glucosa hepatoportál está constituido por GLUT-2 y los receptores de GLP-1 y

somatostatina, los cuales requieren un gradiente de concentración de glucosa positivo para ser activado, y de esta manera controlar varias funciones como, la estimulación del transporte hepático, la descarga del nervio vago, y el incremento de la utilización por el músculo esquelético.

Además la GK está presente en las células L y K intestinales, productoras respectivamente de GLP-1 y GIP, y en las que puede jugar un papel sensor de glucosa, facilitador de la secreción de ambos péptidos en respuesta a la ingesta de alimentos, asegurando la actividad incretina de ambas moléculas dentro del eje entero-insular. Asimismo en la mucosa intestinal se han caracterizado sensores de glucosa que utilizan la GK como auténtico detector de las concentraciones de la hexosa. Otros sistemas sensores de glucosa han sido descritos en cerebro, cuyas características e importancia se analizan a continuación.

Por los estudios realizados por nuestro grupo sabemos que los genes de GLUT-2, GK y de los receptores de GLP-1 se coexpresan en células de hipotálamo de humanos y ratas (Fig.1), localizadas en áreas implicadas en la regulación de la homeostasis energética, ingesta de alimentos, metabolismo de la glucosa y del sistema nervioso autónomo (6-12). La colocalización de estas moléculas podría sugerir que intervienen en un sistema sensor de glucosa necesario para el establecimiento de un estado de saciedad (Fig. 2). De esta forma el aumento de la glucemia después de las comidas puede ser reconocido en las neuronas hipotalámicas gracias a las altas Kms del transportador de glucosa GLUT-2 y la actividad fosforilante de la glucosa debida a GK. Además la puesta en marcha de estos componentes aumenta la producción de ATP celular durante la oxidación de la glucosa, lo que podría facilitar la transducción de señales necesarias para producir un estado de saciedad.

Al menos dos tipos de sensores de glucosa neuronales han sido descritos. Uno corresponde a las neuronas estimuladas (GE) por glucosa (12). Una conducta electrofisiológica similar ha sido observada en las células pancreáticas beta. Por el contrario el 30% de las neuronas inhibidas (GI) por glucosa en LHA constituyen el segundo tipo, y al igual que las neuronas miéntéricas o las células pancreáticas alfa son excitadas por la disminución de las concentraciones de glucosa en el espacio extracelular (13). Las similitudes entre neuronas sensoras y algunas células endocrinas son también evidentes por la presencia de canales de K^+_{ATP} que contribuyen a la despolarización de estas células. La activación de ellas por glucosa está basada en que los bloqueantes

del transporte de glucosa o glucólisis impiden la actividad eléctrica inducida por la glucosa, mientras que otros nutrientes como el glicerol, gliceraldehído y lactato mimetizan los efectos de la glucosa (14). Ambos tipos de neuronas sensoras tienen GK al igual que receptores para moléculas orexígenas y anorexígenas, lo que las capacita para jugar un papel en el control de la ingesta de alimentos.

Cuando las neuronas GE son expuestas a elevadas concentraciones de glucosa, la activación de la GK produce un incremento del cociente ATP/ADP y como consecuencia de ello una inactivación del canal de potasio, que da lugar a una despolarización de la membrana (15). Esto facilita la entrada de calcio a la célula mediada por una apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje. A pesar de la amplia distribución en cerebro de los canales de potasio, tan sólo áreas selectivas de este órgano muestran propiedades sensoras de glucosa, lo cual parece que está condicionado a la actividad de la GK. Esta enzima está presente en las células GE, donde la elevación de la glucosa estimula la expresión de c-fos, y también en las GI donde la hipoglucemia también induce la expresión de c-fos (16). En la misma dirección cuando las concentraciones de glucosa disminuyen los niveles de calcio aumentan en las neuronas GI, pero aparecen reducidos en las células GE. EL uso de inhibidores de la GK sugieren que las neuronas GE podrían ser inactivadas por un descenso del cociente ATP/ADP y activación del canal de potasio, mientras que las células GI podrían ser activadas por un descenso de la concentración de glucosa en un proceso mediado por un canal de potasio, una bomba sodio-potasio dependiente de ATP, o por una canal de cloruro. Estas sugerencias están reforzadas por la mayor expresión de la GK en estados con alteraciones en los sistemas sensores de glucosa, tales como la obesidad o situaciones posteriores a la hipoglucemia (17).

Mediante la utilización de diferentes técnicas hemos encontrado la expresión de los ARN mensajeros y proteínas correspondientes a GLUT-2, GK, y receptor de GLP-1 en cerebros de (Figs.1 y 2) humanos y ratas (6-11). También con el uso de análisis con RT-PCR y posterior separación con "southern-blot" de los productos obtenidos por PCR identificamos los ARN mensajeros de GLUT-2 y GK. La expresión de estos genes en el cerebro de humanos y ratas da lugar a las proteínas GLUT-2 y GK de 62 y 52 kDa respectivamente. Por otra parte una actividad fosforilante de glucosa con alta Km (Fig.3) la encontramos en las mismas áreas cerebrales. Pero la caracterización de estos componentes incluye no sólo el estudio de la expresión génica

sino también las propiedades cinéticas de la enzima, porque como ocurre en la hipófisis de rata la presencia del ARN mensajero de GK no asegura la actividad fosforilante de glucosa. Tanto en el cerebro de humanos como de ratas la GK presenta propiedades cinéticas similares a las descritas previamente para la enzima de tipo hepático o pancreático, con una alta K_m para la glucosa y sin inhibición por la glucosa-6-fosfato (10,18).

Aunque la GK está codificada por un solo gen, la presencia de promotores alternativos permite la expresión de proteínas distintas en hígado por una parte y en los islotes pancreáticos y cerebro por otra. De esta forma las isoformas hepática (L1) y pancreática (B1) difieren en 15 aminoácidos en la porción N-terminal. Nosotros hemos encontrado un mismo patrón de los productos génicos de la GK en hipotálamo y los islotes pancreáticos de rata, siendo la isoforma que codifica para B1 la más abundante, con pequeñas cantidades que codifican para B2, P1, P2, B1/P2 y P2/B2. Los patrones distintivos de las isoformas de GK pueden modular su actividad. De hecho la GK hepática es regulada por insulina, mientras que la isoforma de origen pancreático o cerebral parece que es regulada postranscripcionalmente por la glucosa. Estos hallazgos refuerzan la idea sobre el papel de la glucosa como una molécula de señalización en determinadas áreas cerebrales.

La actividad de la GK puede también ser regulada por la proteína reguladora de la GK (GKRP), la cual en presencia de fructosa-6-fosfato se une a la GK e inhibe su actividad (12), mientras que la fructosa-1-fosfato impide la formación del complejo. En hígado la translocación transcelular de la GK regula la actividad enzimática de acuerdo con las necesidades metabólicas de las células. De esta forma, la GKRP está presente fundamentalmente en el núcleo, y la localización de ambas proteínas cambia en función del estado metabólico. Bajo una situación basal la GK y la GKRP están unidas en el núcleo celular, pero en el período postprandial cuando las concentraciones circulantes de glucosa y fructosa aumentan, la GK es liberada de la GKRP y permanece libre en el citoplasma lista para fosforilar la glucosa. Estos hallazgos indican que la GKRP funciona como un inhibidor alósterico de la GK y también como un sensor metabólico. Estudios realizados en ratones con deficiencias de GKRP sugieren un papel regulador y estabilizador de esta proteína en el mantenimiento de una cantidad adecuada de GK en hígado.

También caracterizamos la expresión del ARN mensajero y la proteína de la GKRP en el cerebro humano y de rata (Fig.4). Con la técnica de la hibridación *in situ* encontramos el ARN mensajero en

distintas áreas cerebrales, situadas en los mismos lugares donde la GK fue identificada. Además los estudios de RT-PCR del ARN total procedente de hipotálamo, islotes pancreáticos e hígado, tras el subsiguiente análisis de los productos obtenidos por PCR mediante "southern blot", mostró la presencia del ARN mensajero de la GGRP en los tres tejidos. La secuenciación del ADN complementario de la GGRP amplificada a partir del hipotálamo e islotes pancreáticos de rata, indicó que uno de los ARN transcritos fue idéntico al ADN complementario clonado a partir del hígado (19). Asimismo hemos identificado otras dos isoformas.

La expresión del gen de la GGRP en el cerebro humano y de la rata genera una proteína de 69 kDa, con una característica distribución subcelular. También la presencia de GK y GGRP en fracciones subcelulares similares de hígado y cerebro sugiere que ambas proteínas pueden tener las mismas interacciones en estos órganos.

Por otra parte desarrollamos un diseño adicional para elucidar las interacciones funcionales entre GK y GGRP. Para este propósito utilizamos la proteína glutatión S-transferasa unida a la GK hepática de rata (GST-rGK), o con la GK de islotes pancreáticos humanos (GST-hGKi). Ambas proteínas se incubaron con extractos hipotalámicos y a continuación las proteínas unidas o no a la GGRP se aislaron con glut-agarosa. Ambos complejos GST-rGKl y GST-hGKi fueron capaces de precipitar a la GGRP de hipotálamo e hígado en presencia de fructosa-6-fosfato, aunque la cantidad de GGRP coprecipitada disminuyó con la presencia de fructosa-1-fosfato, indicando que la GK y la GGRP interactúan en cerebro y pueden responder a los esteres de fructosa. Estos hallazgos ponen de manifiesto las interacciones de GK y GGRP y la importancia que puedan tener en los mecanismos implicados en el metabolismo de la glucosa. La GK cataliza el paso limitante en el catabolismo de la glucosa, por lo que es considerada como el auténtico sensor de la glucosa. Esta enzima controla la oxidación de la glucosa y la formación de ATP necesaria para la activación del canal de K^{+}_{ATP} en las neuronas que tienen GK. La GK también tiene un papel regulador como consecuencia de su cooperatividad cinética con la glucosa, la ausencia de inhibición por glucosa-6-fosfato y su baja afinidad por glucosa, que asegura que el valor de la fosforilación de la glucosa sea directamente proporcional a los valores circulantes de glucosa y a las concentraciones intracelulares de la enzima. En esta dirección tiene una especial relevancia la demostración que la GK está presente tanto en las neuronas GE como en las GI, donde puede jugar un papel importante en el reconocimiento de la glucosa (17).

EFFECTOS DE LAS FLUCTUACIONES DE LA GLUCEMIA SOBRE LOS SISTEMAS SENSORES DE GLUCOSA EN CEREBRO

A pesar que en condiciones basales la glucemia tiene una concentración de 5 mM, los niveles de glucosa encontrados en el fluido intersticial del cerebro son inferiores a 2 mM, lo cual es un reflejo indicativo de cuando los valores circulantes de glucosa oscilan entre 2,5 a 15mM, las concentraciones cerebrales de glucosa solo varían entre 0,15 y 4,5 mM. Estos hechos garantizan que las isoformas más abundantes en cerebro del transportador de glucosa GLUT-3 y la enzima fosforilante de glucosa HK-1, sean suficientes para producir la cantidad de ATP necesaria para mantener las funciones celulares bajo condiciones basales, aunque la HK-I esté saturada por debajo de 2mM. Por otra parte las fluctuaciones de la glucemia, desde las concentraciones bajas hasta las más elevadas, necesitan sistemas sensores de glucosa con objeto de obtener una respuesta fisiológica.

Nuestros conocimientos actuales indican un papel sobresaliente al sistema nervioso central en la detección de las hipoglucemias, mediante la contribución de glucosensores hipotalámicos presentes en el hipotálamo ventromedial . Éste es considerado como un centro simpaticomimético con actividades reguladoras sobre la ingesta de alimentos, que cuando es estimulado facilita la liberación de las hormonas contrarreguladoras, catecolaminas y glucagón, que defienden al organismo de las situaciones de glucopenia (20).

Además la GK puede reconocer las elevaciones de la glucemia, como por ejemplo después de la ingesta de alimentos, cuando las interacciones de ella con la GKRP puede facilitar el funcionamiento de los sistemas sensores de glucosa localizados en áreas selectivas del cerebro.

Estudios realizados por nuestro grupo con la utilización de tecnología PET, muestran que el GLP-1 cuando administrado mediante perfusión intravenosa en humanos reduce significativamente el metabolismo cerebral de glucosa en áreas hipotalámicas y del tronco cerebral (Fig. 6) implicadas en el control de la ingesta alimentaria. Teniendo en cuenta que para estos estudios utilizamos ^{18}F -desoxiglucosa, la radiactividad acumulada en las áreas cerebrales citadas sólo pudo almacenarse en forma de desoxiglucosa-6-fosfato, y por tanto sólo pudieron afectarse los sistemas de transporte y fosforilación de la glucosa, que en las áreas citadas tienen células con un gran contenido de los componentes del sistema sensor de glucosa GLUT-2 y GK. Esto constituye una primera aproximación en humanos sobre la acción de un péptido anorexígeno

con el sistema sensor de glucosa (21), que abre nuevas vías para el estudio de otras moléculas anorexígenas y orexígenas en condiciones de normalidad y por extrapolación a otras situaciones patológicas como la anorexia y bulimia nerviosas y la obesidad compulsiva.

En resumen una amplia red presente en el hipotálamo y el tronco del encéfalo comunican unas con otras para controlar la conducta alimentaria. Subpoblaciones de estas células constituyen circuitos con moléculas anorexígenas y orexígenas y sus receptores capaces de generar respuestas integradas frente a diferentes estímulos producidos por modificaciones de distintos metabolitos. Estas respuestas pueden ser facilitadas por la expresión de GLUT-2, GK y GKRP en células hipotalámicas con capacidad sensora de las concentraciones circulantes de glucosa.

AMPK JUNTO CON MTOR Y SU DIANA S6K INTEGRAN SEÑALES DE NUTRIENTES Y HORMONAS PARA MANTENER LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA

La proteína AMP cinasa (AMPK) funciona como un sensor energético que es activado en los estados de depleción energética. Esta cinasa es estimulada fundamentalmente por un incremento del cociente AMP/ATP, con lo que AMPK regula un gran número de dianas que estimulan la formación de ATP a través de rutas catabólicas e inhibe las rutas anabólicas (22,23).

La AMPK es una heterotrimérica serina/treonina cinasa compuesta de una subunidad catalítica α codificada por dos genes ($\alpha 1$ o $\alpha 2$), una subunidad β codificada por dos genes ($\beta 1, \beta 2$) y una subunidad reguladora codificada por tres genes ($\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3$). AMPK puede ser regulada por un mecanismo alostérico, a través de la unión del AMP a la subunidad γ y por la fosforilación en Thr 172 localizada en el dominio de la subunidad α (24). En las células nerviosas y endoteliales la AMPK puede también ser activada por aumento de la concentración de calcio citosólico. La proteína cinasa dependiente de calmodulina (CaMKK) puede activar también la AMPK mediante fosforilación de Thr 172.

La AMPK tiene capacidad para detectar cambios en el estado energético celular como ocurre en respuesta a las variaciones en las concentraciones de nutrientes. Cualquier estrés celular o metabólico que reduzca la producción de ATP o acelere el consumo de ATP aumenta el cociente ADP/ATP, lo cual será amplificado por la acción de

la adenilato cinasa resultando en un aumento de AMP/ATP con la consecuente activación de AMP. Una vez activada, la AMPK primero afecta directamente la actividad de las enzimas clave de los metabolismos de la glucosa y ácidos grasos y en segundo término regula el control transcripcional de los principales elementos implicados en estas rutas metabólicas. El resultado neto de la activación de la AMPK es restaurar el balance energético inhibiendo las rutas anabólicas responsables de la síntesis de macromoléculas.

La AMPK está ampliamente distribuída en cerebro con una localización fundamentalmente neuronal (25). La de origen hipotalámico se cree que juega un papel central en la regulación de la ingesta de alimentos y del balance energético. En este sentido el ayuno aumenta y la realimentación disminuye la actividad de la AMPK en varios núcleos hipotalámicos. En distintos estudios se ha demostrado que la AMPK hipotalámica es regulada por los niveles circulantes de glucosa. De hecho la hiperglucemia central o periférica inhibe la AMPK en varios núcleos hipotalámicos, mientras que la hipoglucemia aumenta la actividad de la AMPK hipotalámica y la ingesta de alimentos. La regulación de la actividad AMPK en las áreas hipotalámicas implicadas en el control de la conducta alimentaria también han sido descritas como un mecanismo para detectar variaciones nutricionales. Neuronas implicadas en el control de la ingesta de alimentos poseen además sensores de glucosa que responden a los cambios de los niveles de esta hexosa en el líquido extracelular.

El papel de la AMPK hipotalámica ha sido estudiado in vivo mediante la expresión de sus mutantes: la inhibición de la AMPK hipotalámica suprime la señalización neuronal de NPY/AgRP e inhibe la ingesta de alimentos. Sin embargo la elevación de la AMPK aumenta la expresión de NPY/AgRP, ingesta de alimentos y peso corporal (26).

El papel de la AMPK sobre las dos subpoblaciones de neuronas principales implicadas en la regulación de la conducta alimentaria fue posteriormente analizada tras la pérdida del gen de AMPK α 2 en neuronas específicas de ratón. Los resultados mostraron que la delección genética de AMPK α 2 en neuronas POMC hipotalámicas (POMCAMPK α 2) desarrolla obesidad. Sin embargo AMPK α 2 específicamente noqueada en neuronas AgRP (AgRP AMPK α 2) muestran un fenotipo delgado relacionado con la edad. Aquellos ratones no responden a los cambios de la glucosa extracelular y los resultados inesperados sugieren que la ausencia de AMPK en las neuronas orexigénicas AgRP reduce el peso corporal, mientras que la falta de AMPK en neuronas POMC anorexi-

génicas aumenta el peso corporal. Estos resultados sugieren un papel para AMPK como un común sensor de glucosa en estas neuronas. Es importante enfatizar que las neuronas GE no se solapan completamente con las neuronas POMC en el núcleo arqueado, mientras que las neuronas GI no se solapan completamente con las neuronas NPY/AgRP. Aquellos hallazgos indican la complejidad de las funciones de la AMPK hipotalámica.

Varias publicaciones indican que la AMPK es también regulada por distintas señales orexígenas y anorexígenas (26,27). De esta forma la actividad AMPK hipotalámica es inhibida en los núcleos arqueado y paraventricular por los péptidos anorexigénicos leptina e insulina, mientras que el péptido orexigénico grelina aumenta específicamente la actividad de la AMPK α 2.

En otros estudios se han descrito rutas independientes de AMPK. El efecto de leptina se mantuvo en POMC neuronas α 2AMPK-KO y la insulina despolarizó las neuronas AgRP en AgRP α 2AMPK-KO (28). Los diferentes resultados obtenidos pueden ser explicados, independientemente de las distintas técnicas y diseños experimentales utilizados, por la presencia de distintivas subpoblaciones de neuronas GE y GI con distintos fenotipos de neuropéptidos, respuestas a estímulos hormonales, y en algunos casos diferentes mecanismos sensores de glucosa.

La vía abajo de la AMPK en el hipotálamo puede implicar la ruta de la acetil CoA carboxilasa (ACC)-malonil CoA-carnitina-palmitoiltransferasa 1(CPT1) y la vía de la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR). La activación de la ACC como consecuencia de la inhibición de AMPK, podría aumentar las concentraciones intracelulares de malonil-CoA, lo cual podría inhibir la CPT1 mitocondrial y la oxidación de ácidos grasos.

La mTOR es otra posible diana de AMPK. Esta inhibe la señalización de mTOR y por eso suprime la síntesis de proteínas, la cual es una ruta importante mediante la cual la AMPK conserva la energía celular. La ruta de señalización de mTOR juega un papel crucial en la regulación de la ingesta de alimentos y control del peso corporal en el hipotálamo (28). La mTOR se colocaliza con las neuronas AgRP/NPY y POMC en el núcleo arqueado. El ayuno mediante retroalimentación negativa controla la señalización de mTOR, mientras la realimentación lo activa. De gran interés es también que la AMPK hipotalámica también media la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia, aumentando la liberación de hormonas periféricas como cortisol, catecolaminas y glucagón. Por tanto la AMPK no es sólo un mediador central o perifé-

rico, sino que también es una enzima clave que coordina la interacción entre la regulación energética central y periférica,

Generalmente se acepta que en los órganos periféricos la abundancia de nutrientes altera la actividad de los sensores metabólicos, como la disminución de AMPK y el aumento de mTOR y su diana vía abajo la S6 cinasa (p70S6K) que causan resistencia a la acción de la insulina (29).

Las actividades de AMPK y m TOR responden a cambios de glucosa y otros nutrientes en centros hipotalámicos implicados en el control de la ingesta y las alteraciones en estas rutas de señalización podrían estar implicados en el desarrollo de obesidad y diabetes tipo 2. El tratamiento con GLP-1 a pacientes diabéticos tipo 2 normaliza los niveles de glucosa circulante en ayunas así como disminuye los valores de glucosa sanguínea después de la ingesta de alimentos. GLP-1 induce varios efectos que contribuyen a una conducta alimentaria adecuada. Datos obtenidos en nuestro laboratorio sugieren que al menos algunos de estos efectos podrían ser mediados a través de la regulación de AMPK y p70S6K en VMH y LH.

MODULACIÓN DE AMPK Y S6K POR GLP-1/EXENDINA-4 EN LAS ÁREAS HIPOTALÁMICAS VMH Y LH

Se sabe que la actividad cerebral de AMPK es activada con el ayuno e inhibida con la realimentación, pero el efecto de la glucosa sobre la AMPK también regula la expresión de Ampk en VMH. De esta forma el ayuno aumenta la expresión del ARN mensajero de Ampk en el hipotálamo de ratas y la administración icv de GLP-1 reduce este efecto.

El efecto de la glucosa sobre AMPK podría ser específica de cada región hipotalámica, especialmente aquéllas que tienen efectos contrarios en algunos aspectos de la conducta alimentaria. Nosotros hemos descrito en cortes hipotalámicos de rata, que los altos niveles de glucosa disminuyen la expresión del ARN mensajero de Ampk en LH pero no en VMH(30). La disminución de la expresión de AMPK- 2 en respuesta a la elevación de la glucosa fue revertida por la presencia de GLP-1, a la vez que nosotros encontramos una respuesta diferente a la glucosa en VMH y LH (31). Esta repuesta distintiva podría explicarse por el diferente papel de ambas áreas en el control de la ingesta de alimentos. Por otra parte los estudios realizados en ratas Zucker delgadas y obesas mostraron que los efectos del ayuno y la realimentación sobre

las actividades de AMPK y S6K en las áreas hipotalámicas citadas son moduladas por el tratamiento con exendina-4. De acuerdo con nuestros estudios el ayuno aumentó la actividad de AMPK en ambas áreas del hipotálamo de ratas Zucker delgadas, mientras que la administración subcutánea de exendina-4 en la última hora revirtió este efecto y la exendina-4 activó la AMPK en animales realimentados por 2 horas cuando la actividad de AMPK estuvo marcadamente inhibida. El grado de activación de AMPK después de 4 horas de realimentación fue diferente entre las dos áreas. Así la activación de AMPK en VMH fue similar a las ratas ayunadas. Sin embargo la actividad de AMPK en LH fue aún baja y el tratamiento con exendina-4 disminuyó la actividad en VMH, mientras que no se detectó cambio significativo en LH. Otros péptidos anorexigénicos también regulan la ruta mTOR/S6K1 en hipotálamo. Insulina y leptina aumentan las formas activadas de S6K.

El uso de cortes de hipotálamo de rata confirmó la estimulación de la actividad de la AMPK a concentraciones bajas de glucosa, mientras que la actividad de S6K se mantuvo con activación mínima. El tratamiento con GLP-1 revirtió el efecto de la glucosa sobre AMPK pero no modificó el efecto la actividad S6K en VMH y LH. Las altas concentraciones de glucosa estimuló la actividad de S6K en ambas estructuras hipotalámicas y la presencia de GLP-1 revirtió dicha estimulación. Resultados similares se encontraron con las células hipotalámicas GT1-7 y con las del neuroblastoma N2A. Los sensores metabólicos en estas células responden a la glucosa y el tratamiento con GLP-1 revirtió los efectos de la glucosa.

El efecto de GLP-1 sobre la actividad AMPK también ha sido descrito en otras áreas cerebrales. De hecho la activación del receptor de GLP-1 en el tronco del encéfalo suprime la ingesta de alimentos y este efecto se acompaña de la supresión de la actividad de AMPK.

La complejidad de la regulación de la AMPK hipotalámica ha sido descrita con anterioridad para algunas hormonas. Así el transcrito regulado de la cocaína y anfetamina (CART) se ha descrito que tiene un efecto anorexigénico después de su administración intracerebro ventricular; mientras que el CART inyectado directamente en los núcleos paraventricular y arqueado de las ratas ayunadas aumentan la ingesta de alimentos. Diferencias en el efecto de péptidos reguladores sobre la AMPK como función del estado nutricional se han descrito con anterioridad. La grelina y los cannabinoides tienen efectos ad libitum, mientras que leptina y adiponectina sólo tienen un efecto después de períodos variables de ayuno o realimentación.

GLP-1/EXENDINA-4 COMO AGENTES COMPENSADORES DE LAS ALTERACIONES DE LAS ACTIVIDADES DE AMPK Y S6K QUE OCURREN EN LA OBESIDAD

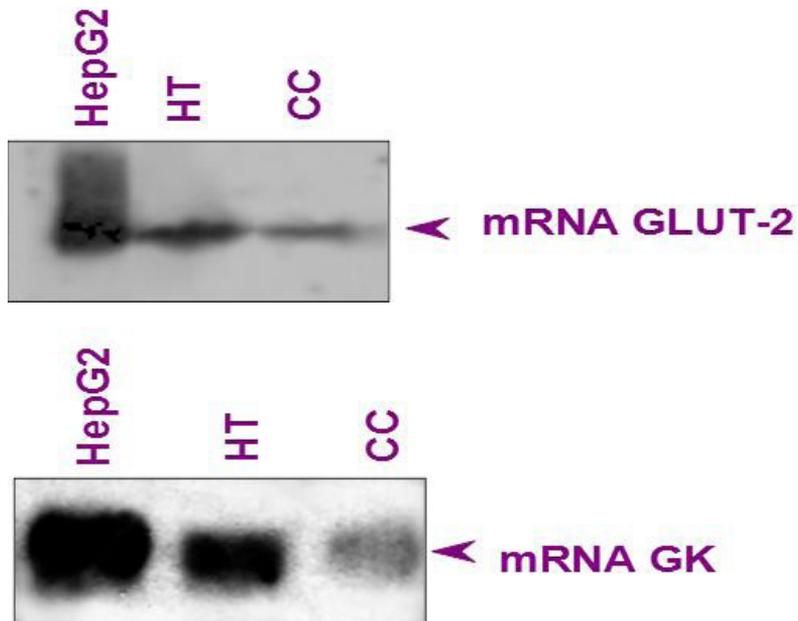
La rata Zucker obesa (fa/fa) constituye un modelo animal bien establecido de resistencia a la insulina y obesidad genética, y en comparación con las ratas Zucker delgadas manifiesta hiperinsulinemia e hiperlipidemia. Estas ratas han sido utilizadas para analizar el efecto de la exendina-4 sobre las actividades de AMPK y S6K en las áreas hipotalámicas VMH y LH. Los resultados obtenidos mostraron que la actividad de la AMPK fue más baja en las ratas obesas que en las delgadas. De interés fue que el efecto de la exendina-4 en las ratas Zucker obesas ayunadas que fue diferente comparada con las ratas delgadas. La ausencia de efecto de la exendina-4 en las ratas obesas mantiene la actividad de la AMPK a un nivel de activación similar al de los animales delgados después de la administración de exendina-4. Estos resultados sugieren que GLP-1/exendina-4 podrían compensar las alteraciones en las actividades de AMPK producidas por las oscilaciones de los niveles de glucosa o por patologías semejantes como la obesidad o episodios de hiperinsulinemia.

Otra diferencia en el nivel de activación de AMPK entre ratas Zucker obesas y delgadas fue observada después de la realimentación durante 4 horas, encontrándose que la actividad AMPK en LH fue mayor en las ratas obesas que en las delgadas. También después de 2 horas de realimentación el tratamiento con exendina-4 aumentó la actividad S6K en VMH y LH de ratas obesas. Asimismo la administración de exendina-4 no modificó la actividad de S6K en la LH de ratas delgadas y en las ratas obesas 4 horas después de la realimentación, mientras que exendina-4 redujo la actividad de S6K en VMH de las ratas Zucker delgadas pero no en las ratas obesas.

La prolongada activación de la S6K hipotalámica inhibe la señalización de la insulina y contribuye a la resistencia a la insulina en hígado (32), sugiriendo que la activación de la S6K hipotalámica podría estar implicada en la patogenia de la resistencia hepática a la insulina inducida por la dieta. Por los datos obtenidos en nuestro laboratorio sabemos que la actividad de la S6K en la presencia de exendina-4 podría disminuir cuando la proteína está máximamente activada, lo que sugiere que el tratamiento de los diabéticos con exendina-4 podría mejorar la resistencia hepática a la insulina.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias a la ayuda del proyecto SAF2009-11297 concedido por el MICINN, la Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña y el CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

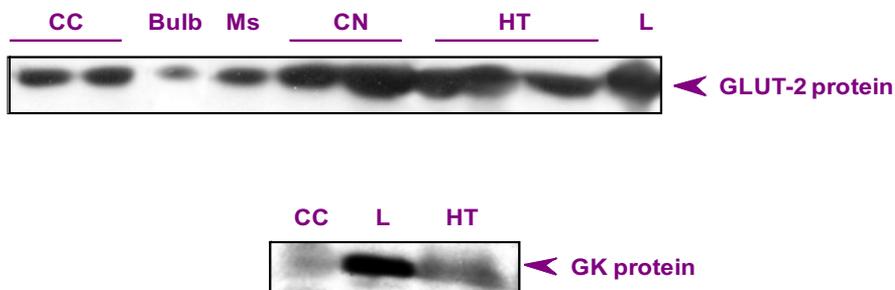


HepG2: Línea celular HepG2

HT: Hipotálamo

CC: Corteza cerebral

Fig. 1.- Expresión de los ARN mensajeros de GLUT-2 y GK en cerebro humano.



CC: Cerebral Cortex **Bulb: bulb** **Ms: Mesencephalon**

CN: Caudate Nucleus **HT: Hypothalamus** **L: Rat Liver**

Fig. 2.-Detección por inmunotransferencia de las proteínas GLUT-2 y glucocinasa (GK) en diferentes regiones de cerebro humano e hígado de rata.

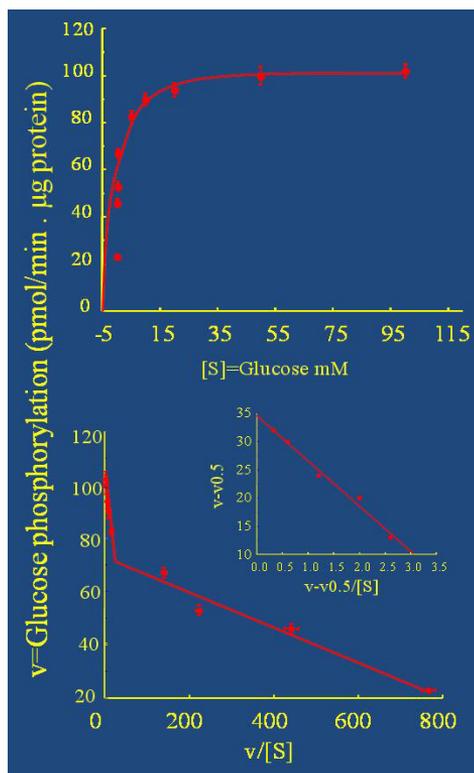


Fig. 3.- Análisis cinético de las actividades fosforilantes de glucosa en extractos solubles de hipotálamo de rata.

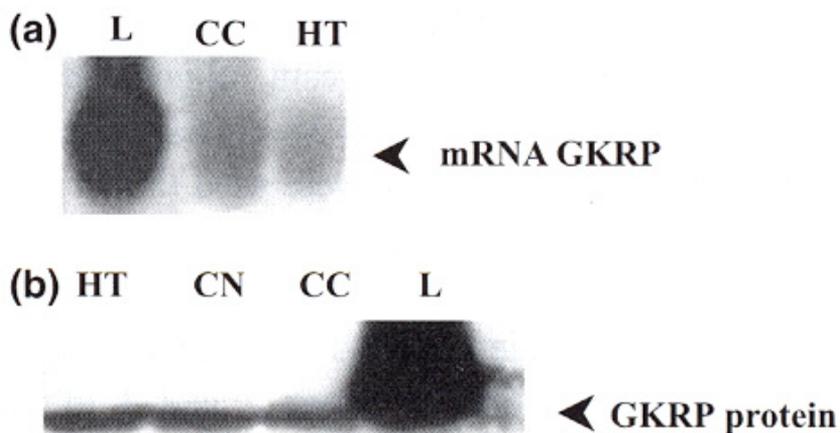


Fig.4.- Expresión del ARN mensajero y la proteína GKR en cerebro humano e hígado de rata.

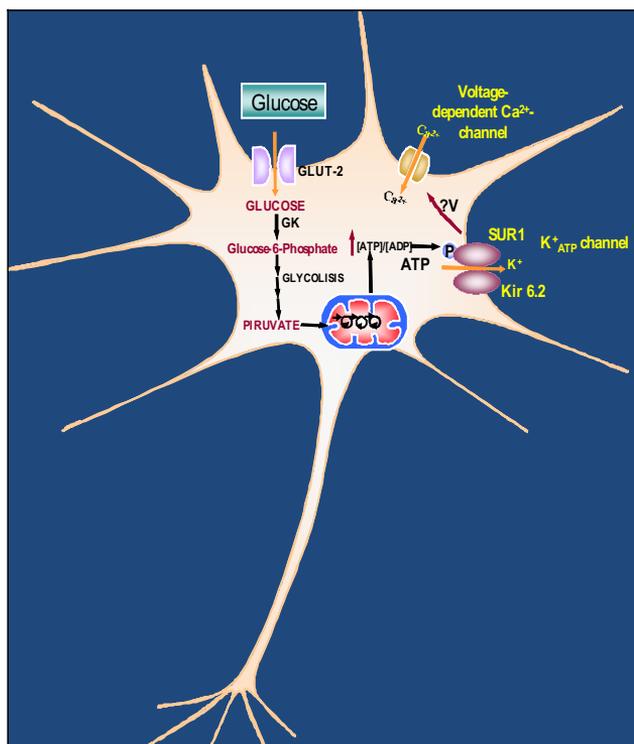


Fig. 5.- Modelo propuesto para el funcionamiento de los canales de potasio y calcio en las neuronas sensoras estimuladas por glucosa.

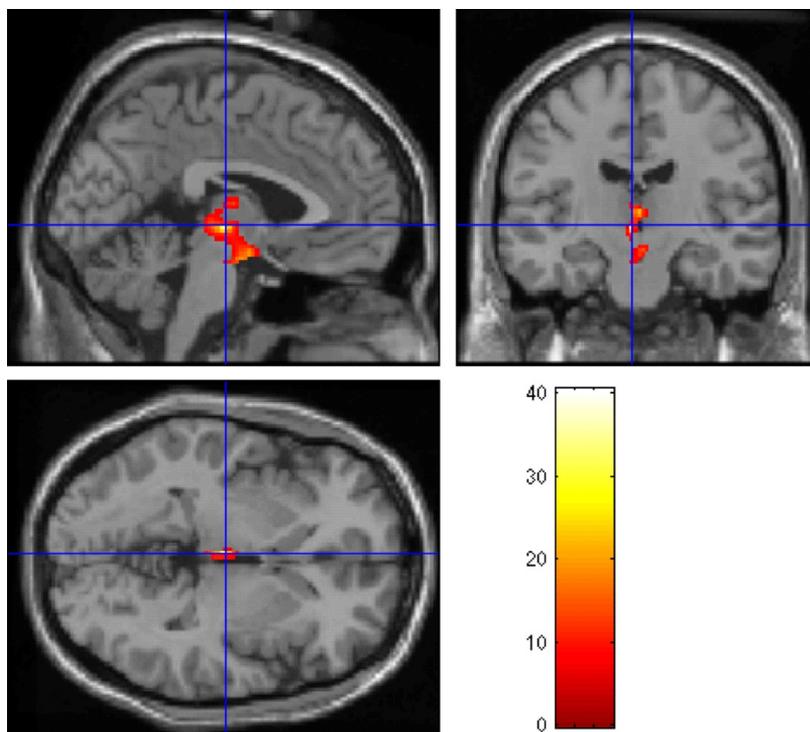


Fig. 6.- Metabolismo de la glucosa en cerebros de voluntarios humanos utilizando tecnología PET, que fueron iv perfundidos con o sin GLP-1 (0,75 pmol/Kg de peso corporal) durante 30 minutos. La distancia entre ambas pruebas fue de 6 meses, las cuales fueron proyectadas en diferentes planos de una MRI cerebral. Las imágenes obtenidas por PET fueron significativamente sensibles a la administración del péptido.. En efecto GLP-1 redujo significativamente ($P < 0.001$) el metabolismo cerebral de glucosa en el hipotálamo y tronco cerebral cuando se comparó con los datos obtenidos en los voluntarios sin la administración del péptido.

Glucokinase activity		Low- K_m hexokinases activity	
V_{max}	K_m for glucose	V_{max}	K_m for glucose
pmol NADPH/ min ⁻¹ /μg protein ⁻¹	mM	pmol NADPH/ min ⁻¹ /μg protein ⁻¹	mM
22.2	15.0	82.3	0.08

TABLA 1. Parámetros cinéticos de la hexocinasa de baja K_m y de la glucocinasa en fracciones solubles de hipotálamo de rata.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- NIJIMA, A. KANNAN, H., Y YAMASHITA, H. (1988) Neural control of blood glucose homeostasis: effect of microinjection of glucose into hypothalamic nuclei on efferent activity of pancreatic branch of vagus nerve in the rat. *Brain Res. Bull.* 20: 811-816.
- 2.- OOMURA, Y. Y YOSHIMATSU, H. (1984) Neural network of glucose monitoring system. *J. Auton. Nerv. Syst.* 10: 359- 372.
- 3.- MIZUNO, Y. Y OOMURA Y. (1984) Glucose responding neurons in the nucleus tractus solitarius of the rat in vitro study. *Brain Res.* 307: 109-116.
- 4.- MATSCHINSKY, F.M. (1990) Glucokinase and glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic beta-cells and hepatocytes. *Diabetes* 39: 647- 652.
- 5.- BURCELIN R., DA COSTA, A. ,DRUCKER, D. Y THORENS, B. (2001) Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes* 50: 1720-1728.
- 6.- NAVARRO, M., RODRÍGUEZ-FONSECA, F., ALVAREZ, E., CHOWEN, J.A., ZUECO, J.A., GÓMEZ R., ENG, J. Y BLÁZQUEZ E. (1996) Colocalization of glucagón-like peptide-1 (GLP-1) receptors, glucose transporter GLUT-2 and glucokinase mRNAs in rat hypothalamic cells: evidence for a role of GLP-1 receptor agonists as an inhibitory signal for food and water intake. *J. Neurochem.* 67: 1982-1991.
- 7.- ALVAREZ, E., RONCERO I., CHOWEN J.A., THOENS, B. Y BLÁZQUEZ E. (1996) Expression of the glucagón-like peptide-1 receptor gene in rat brain. *J. Neurochem.* 66: 920-927.
- 8.- RODRÍGUEZ-FONSECA F., NAVARRO, M., ALVAREZ E., RONCERO I., CHOWEN J.A., MAESTRE O., GÓMEZ R., MUÑOZ, M.N. ENG, J. Y BLÁZQUEZ E. (2000) Peripheral versus central effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on satiety and body weight loss in Zucker obese rats . *Metabolism* 49: 709-717.
- 9.- BLÁZQUEZ, E., ALVAREZ, E., NAVARRO, M., RONCERO I., RODRÍGUEZ-FONSECA F., CHOWEN, J.A., Y ZUECO, J.A. (1998) Glucagon-like peptide-1(7-36) amide as a novel neuropeptide *Mol. Neurobiol.* 18: 157-173.
- 10.- RONCERO I., ALVAREZ E., CHOWEN J.A., SANZ, C., RÁBANO A., VÁZQUEZ P. Y BLÁZQUEZ E. (2004) Expression of glucose transporter isoform GLUT-2 and glucokinase genes in human brain. *J. Neurochem.* 88: 1203-1210.
- 11.- ALVAREZ E., MARTÍNEZ M.D., RONCERO, I., CHOWEN J.A., GARCÍA-CUARTERO B., GISPERT J.D., SANZ C., VÁZQUEZ P., MALDONADO A., DE CÁCERES J., DESCO M., POZO M.A. Y BLÁZQUEZ E. (2005) The expression of GLP-1 receptor mRNA and protein allows the effect of GLP-1 on glucose metabolism in the human hypothalamus and brainstem. *J. Neurochem.* 92: 798-806.
- 12.- OOMURA Y. ONO T., OYAMA H. Y WAYNER M.J. (1969) Glucose and osmo-sensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 222: 282—284.
- 13.- DUNN-MEYNELL A.A., RAWSON N.E., Y LEVIN M.E. (1998) Distribution and phenotype of neurons containing the ATP-sensitive channel K⁺ channel in rat brain. *Brain Research* 814: 41-54.
- 14.- YAN X.J., KOW L.M., FUNABSHI T. Y MOBBS C.H. (1999) Hypothalamic glucose sensor: similarities to and differences from pancreatic beta-cell mechanisms. *Diabetes* 48: 1763-1772.

- 15.-KARSCHIN C., ECKE C., ASCHROFT F.M. Y KARSCHIN A. (1997) Overlapping distribution of K_{ATP} channel-forming unit Kir6.2 subunit and the sulfonylurea receptor SUR1 in rodent brain. *FEBS Lett.* 401: 59-64.
- 16.- NIIMI M., SATO M., TAMAKI M., WADA Y., TAKSHARA J. Y KANSANISKI K. (1995) Induction of Fos protein in the rat hypothalamus elicited by insulin-induced hypoglycemia. *Neurosci. Res.* 23: 361-364.
- 17.- DUNN-MEYNEL A.A., ROUTH V.H., KANG L., GASPERS L. Y LEVIN B.E. (2002) Glucokinase is the likely mediator of glucosensing in both glucose-excited and glucose-inhibited central neurons. *Diabetes* 51: 2056-2065.
- 18.- RONCERO I., ALVAREZ E., VÁZQUEZ P., Y BLÁZQUEZ E. (2000) Functional glucokinase isoforms are expressed in rat brain. *J. Neurochem.* 74: 1848-1857.
- 19.- ALVAREZ,E., RONCERO I., CHOWEN J.A., VÁZQUEZ P., Y BLÁZQUEZ E. (2002) Evidence that glucokinase regulatory protein is expressed and interacts with glucokinase in rat brain. *J. Neurochem.* 80:45-53.
- 20.- BORG W.P., SHERWIN R.S., DURING M.J., BORG M.A. Y SHUMAN G.I. (1995) Local ventromedial hypothalamus glucopenia triggers counterregulatory hormone release. *Diabetes* 44: 180-184.
- 21.- SCHUIT F.C., HUYPENS P., HEIMBER H. Y PIPELEERS D.G. (2001) Glucose sensing in pancreatic beta -cells : a model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes* 50: 1-11.
- 22.- HARDIE D.G., CARLING D., Y CARLSON M. (1998) The AMP- activated SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell?. *Annu Rev. Biochem.* 67: 821-855.
- 23.- RUTTER G.A., DA SILVA X.G. Y LECLERC I. (2003) Roles of 5'-AMP-activated protein kinase (AMPK) in mammalian glucose homeostasis *Biochem. J.* 375: 1-16.
- 24.- VIOLLET B., ATHEA Y., MOUNIER R., GUIGAS B., ZARRINPASHNEH E., HORMAN S., LANTIER L., HEBRARD S., DEVIN-LECLERK J., BEAULOYE C., FORETZ M., ADREELLI F., VENTURA-CLPIER R. Y BERTRAND L. (2009) AMPK: Lessons from transgenic and knockout animals. *Front Biosci* 14: 19-44.
- 25.- TURNLEY A.M. STAPLETON D., MANN R.J., WITTERS L.A., KEMP B.E., Y BARTLETT P.F. (1999) Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse central nervous system. *J. Neurochem.* 72:1707-1716.
- 26.- MINOKOSHI Y., ALQUIER T., FURUKAWA N., KIM I.B., LEE A., XUE B., MU, J. FOUFELLE F., FERRE P., BIRBAUM M.J., STUCK B.J. Y KAHN B.B. (2004) AMPK regulates food intake by responding to to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428:569-574.
- 27.- CLARET M., SMITH M.A., BATTERHAM R.L., SELMAN C., CHOUDHURY A.L., FRYER L.G., CLEMENTS M., AL-QASSAB H., HEFFRON H., XU A.W., SPEAKMAN J.R., BARSH G.S., VIOLLET B.,VAULONT S., ASHFORD M.L., CARLING D., Y WITTERS D.J. (2007) AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. *J.Clin.Invest...* 117: 2325-2336.
- 28.- COTA D., PROULX K., SMITH K.A., KOSMA S.C., THOMAS G., WOODS S.C. Y SEELY R.J. (2006) Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 312: 927-930.
- 29.- KOLA B., HUBINA E., TUCCI S.A., KIRKHAM G.C., GARCÍA E.A., MITCHELL S.E., WILLIAMS L.M., HAWLEY S.A.; HARDIE D.G., GROSSMAN A.B. Y KORBONITS M.

- (2005) Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J. Biol. Chem.* 280: 25196-25201.
- 30.- HURTADO-CARNEIRO V., SANZ, RONCERO I., VÁZQUEZ P., BLÁZQUEZ E. Y ALVAREZ E. (2012) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) can reverse AMP-activated protein kinase (AMPK) and S6 kinase (P70S6K) activities induced by fluctuations in glucose levels in hypothalamic areas involved in feeding behaviour, *Mol. Neurobiol.* 45: 348-361.
- 31.- SANZ C., RONCERO I., VÁZQUEZ P., NAVAS M.A. Y BLÁZQUEZ E. (2007) Effect of glucose and insulin on glucokinase activity in rat hypothalamus. *J. Endocrinol.* 193: 259-267.
- 32.-ONO H.,POCAI A., WANG Y., SAKODA H., ASANO T., BACKER J.M., et al. (2008) Activation of hypothalamic S6 kinase mediates diet-induced hepatic insulin resistance in rats. *J. Clin. Invest.* 118: 2959-2968.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Los opiáceos endógenos tienen un efecto anorexígeno. ¿Cuál sería la razón fisiológica de este hecho?

Prof. Rodríguez Rodríguez

Es un verdadero suicidio intelectual, entablar un diálogo científico, ante el saber bioquímico del profesor Blázquez y más aún en la materia específica, que tan magníficamente ha mostrado. He creído comprender, a través de uno de los gráficos, que es precisamente la leptina la que produce una mayor inhibición porcentual en la activación de la fosforilización de la glucosa. Tal mecanismo subrayaba como la aplicación de leptina sería la solución “antagónica” en los casos de sobrepeso con obesidad, lo cual no se corroboró. Sin embargo, hoy sabemos, que la actividad física produce un incremento de receptores específicos musculares de leptina, y a su vez, una mejor resolución en la cadena bioquímica metabólica de la glucosa. Esto me lleva a pensar en la dificultad sobreañadida que se produce al efectuar una traslación entre la normalidad y la alteración manifiesta de los procesos metabólicos.

Mi más cordial enhorabuena por la elegante y compleja presentación, que nos la ha mostrado inteligible.

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 23 DE OCTUBRE DE 2012

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

ROBÓTICA EN NEURO-REHABILITACIÓN
ROBOTICS IN NEURO-REHABILITATION

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN CARLOS MIANGOLARRA PAGE

Académico Correspondiente

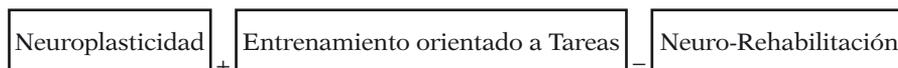
Resumen

En la actualidad la base de la neuro-rehabilitación es la combinación de la neuroplasticidad y las terapias basadas en tareas funcionales. La estimulación de los cambios en el cerebro y la aplicación eficiente de terapéuticas se aúnan en la utilización de robots. Estos dispositivos son aplicables con fines de asistencia de sustitución funcional o de tratamiento. Se presenta la revisión de la situación actual de la tecnología y su evidencia clínica, así como los proyectos en marcha y las líneas futuras de investigación en el área.

Abstract

Currently the base of the neuro-rehabilitation is the combination of neuroplasticity and functional task-based therapies. The stimulation of the brain and changes in the effective application of joint in the therapeutic use of robots. These devices are applicable for the purpose of functional replacement assistance or treatment. We present a review of the current state of technology and clinical evidence, as well as ongoing projects and future research in the area.

El actual conocimiento científico indica que la base de la neuro-rehabilitación, se basa en dos teorías¹.



NEUROPLASTICIDAD CEREBRAL

Definición.- Propiedad del SNC para modificarse estructural y/o funcionalmente en respuesta a múltiples señales internas y del entorno. Se cree la base del aprendizaje, tanto del cerebro sano como del lesionado.

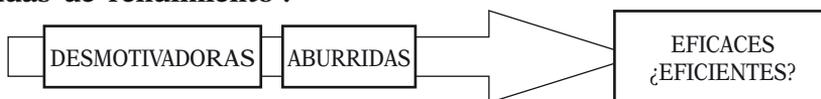
Evidencias y razones de su importancia.

1. Evidencia mejora funcional por la neuro-plasticidad
2. Neuro-rehabilitación: elevado coste, y limitada su accesibilidad
3. Limitación del incremento del gasto sanitario

En las actualidad las **TÉCNICAS de neuro-rehabilitación**, en su **Proceso Terapéutico**, se caracterizan por:

- Inicio precoz
- Entrenamiento específico de tareas funcionales
- Terapias restauradoras²
- Terapias compensadoras
- Intensidad de tratamiento

Las TÉCNICAS actuales en práctica presentan Problemas y dudas de rendimiento³:



¹ Neurological rehabilitation. Optimizing motor performance. J. Carr, R. Shepherd. Butterworth Hienemann, Oxford, 1998.

² Barbeau, H. Locomotor training in neurorehabilitation: emerging rehabilitation concepts. Neural Repair. 2003; 17: 3-11

³ Robotic neurorehabilitation: a computational motor learning perspective. J. Neuro-Engineering and Rehabil. 2009; 6:5

Las necesidades actuales en el proceso de rehabilitación del daño cerebral sobrevenido, se sustentan en lograr optimizar los recursos aplicando y aunando las propiedades: fisiológicas y la tecnología⁴.

- Automatizar la terapia del movimiento
- Optimizar el fenómeno: plasticidad dependiente
- Rehabilitación robótica

REHABILITACIÓN ROBÓTICA (RR)

Definición.- Desarrolla sistemas combinados de inteligencia y mecánicos que asistan a personas que tengan una discapacidad para la realización de actividades imprescindibles, o para proveer terapia a quienes necesitan mejorar sus funciones físicas o cognitivas.

1. Áreas principales de interés⁵

- Asistencia
- Terapia

2. Áreas secundarias relacionadas

- Desarrollo de miembros artificiales (prostética)
- Estimulación funcional electro-neural
- Interface Cerebro Máquina (BCI)
- Tecnología para el Dto. y monitorización de los pacientes durante la ejecución de las AVDs

Clasificaciones de equipamiento y aplicación en RR: **Tipos de Rehabilitación robótica⁶**

Por Áreas principales de interés

- Motóricos/Motrices
 - o MMSS
 - o MMII
 - o Control Postural

⁴ Page, S. Intensity versus task-specificity after stroke. How important is intensity? Am J Phys med Rehabil 2003; 82: 730-2.

⁵ J. Emken, D. Reinkensmeyer: robot-enhanced motor learning: accelerating internal model formation during locomotion by transient dynamic amplification, IEEE Trans. Neural syst. Rehab. Eng. 2005; 99: 1-7.

⁶ Hillman M. Rehabilitation robotics from past to present - a historical perspective. Proceedings of the ICORR 2003; 8 ed:1-4.

- Neurocognitivos
 - o Comunicación. AUTISMO
 - o Accesibilidad/ Exploración/ Educación/ Aprendizaje.- CEGUE-
RA. SORDERA. DAÑO CEREBRAL. PCI

Por Objetivos

- Asistencia
- Terapia
- Híbridas

ROBÓTICA DE ASISTENCIA⁷

A.- Alcance y manipulación

1. Plataforma fija
2. Plataforma portable
3. Plataforma de movilidad autónoma

B.- Movilidad (trasferencias y traslados)

1. SR con sistemas de navegación
2. Robots móviles. Funciones:
 - o Proveer estabilidad
 - o Facilitar / Sustituir el Movimiento
 - o Prevenir caídas
 - o Dispositivos “inteligentes”

C.-Neuro-cognición (Autismo, PCI, Deterioro progresivo: demencia)

Posibilidades y Expectativas de la aplicación e investigación en RR

- o Controlado
- o Repetitivo
- o Reproducible
- o Menor esfuerzo y concentración del Terapeuta
- o Modalidades de tareas funcionales
- o Modalidades de ejercicios
- o Adaptabilidad a la funcionalidad, logros y control motor del paciente
- o Evaluar
- o MONITORIZAR EVOLUCIÓN CLÍNICA: cinemática, dinámica,

⁷ Pignolo, L. Robotics in neuro-rehabilitation. J Rehabil Med 2009; 41. 955-60.

- grado de espasticidad / progresos neurocognitivos
- o Interés y motivación

REHABILITACIÓN ROBÓTICA: obstáculos o problemas (esenciales al diseño)⁸

- Aspectos neurofisiológicos previos “Clínicos”
 - o Parámetros óptimos
 - o Rehabilitación Robótica: sensibilidad a los cambios
 - o Control del equilibrio
 - o Control postural
- Problemas tecnológicos de ejecución y uso:
 - o Ligero y portable
 - o Grados de libertad
 - o Híbrido: asistencia y terapia
 - o Usabilidad, adaptabilidad, durabilidad y tolerancia
 - o Flexibilidad desde asistencia máxima hasta mínima. Fenómeno de “decolorarse o difuminarse funcionalmente a la nada”

Ejemplos destacados de equipamiento actual⁹:

- MIT-MANUS¹⁰
- ARM- Guide
- InMotion 2 ®
- ARM-in
- GENTLE/s / HAPTIC MASTER .BONES®, Pneu-WREX. T-WREX®.
- ARMEO SPRING
- MIME¹¹.
- Bi-Manu-Track
- REO GO TM

⁸ MHF Van der Loos, DJ. Reinkensmeyer. Rehabilitation and health care robotics. (c. 53). In: B. Siciliano, O. Khatib (eds) Springer Handbook of Robotics. Berlin Springer-Verlag. 2008.

⁹ López J, Quintero I. Robótica aplicada y realidad virtual. En: Cano-de la Cuerda R, Collado-Vázquez S (eds). Neurorrehabilitación. Métodos específicos de valoración y tratamiento. Panamericana: Madrid; 2012.

¹⁰ Aisen M, Krebs HI, Hogan N, McDowell F, Volpe BT. The effect of robot-assisted therapy and rehabilitative training on motor recovery following stroke. Arch Neurol. 1997;54:443-6

¹¹ Fasoli, SE. Krebs, HI. Stein, J. Frontera, WR. Hughes, R, Hogan, N. Robotic therapy for chronic motor impairment s after stroke, follow-up results- Arch Phys Med Rehabil 2004; 85:1106-11.

- Ne-Re-Bot
- AMADEO-Tyromotion
- MAHI- EXO II

RESULTADOS. Presentación

- ICNR 2012. International Conference on Neuro- Rehabilitation: Toledo

- El grupo del LAMBECOM.- se evaluaron variedad de dispositivos con pacientes en las fases aguda, subaguda y crónica del ictus, se presentan en las datos en las Conclusiones

REHABILITACIÓN ROBÓTICA: Marcha

Sistemas cautivos basados en el principio del exoesqueleto.

- LOKOMAT: Hokoma
- AutoAmbulator HealthSouth Inc., Birmingham/ AL, USA. Motorika Inc., Mount Laurel, NJ, USA

Sistemas cautivos basados en el efector final: end-effector.

- Gait trainer.- Reha-Stim
- Geo Robotic Gait System
- HapticWalker« Das Fraunhofer IPK entwickelt gemeinsam mit der Charité, Campus Benjamin Franklin

Sistemas cautivos híbridos: basados en el principio del exoesqueleto y del efector final.

- LokoHelp
- h/p cosmos[®] robowalk[®]

CONCEPTO DE DISEÑO: EFECTOR FINAL

Ventajas

- o Modificar la tipología de marcha (caminar, por ejemplo: suelo, subir escaleras, tropezando, deslizante, esquí de fondo, ciclismo).
- o Articulaciones y piernas libres, sin restricciones de movimiento (correctos patrones de activación muscular durante movimientos)

- guiados: posición controlada).
- o Tráferencia del paciente a máquina: rápida (aprox. 1-3 min / paciente.- fijación del pie).
- o El contacto físico paciente / terapeuta es posible en cualquier momento durante el entrenamiento

Problemas

- o Robot con efector final tiene que soportar y transferir
- o Mecánicos (tamaño de la huella)
- o En algunos casos, es necesario estabilizar la articulación de la rodilla

TERAPIA ROBÓTICA: RESULTADOS

- International Conference on Neuro – Rehabilitation.- de Toledo en noviembre de 2012.- se presenta y publica una revisión sistemática realizada por LAMBECOM: Variedad de dispositivos se evaluaron con pacientes en las fases aguda, subaguda y crónica del ictus. Al final del documento se adelantan resultados en las conclusiones.

REHABILITACIÓN ROBÓTICA. PROCESO DE DISEÑO Y CONSTRUCCIÓN

Proceso de Diseño

- Diseño.
 - o Expertos
- Análisis
 - o Ingeniería
 - o Clínica
- Especificaciones
 - o Técnicas
 - o Informática/ Mecatrónica/ BCI
 - o Biomecánicas/ Asistenciales Terapéuticas

Proceso de Construcción

- Construcción
 - o Prototipo
- Desarrollo del Prototipo
 - o Seguridad. Técnica/ **Clínica**
 - o Aplicación y evolución
- Pilotaje
 - o Pacientes —→ Prototipo evolucionado.

Proyecto HYPER.- Hybrid Neuroprosthetic and Neurorobotic Devices for Functional Compensation and Rehabilitation of Motor Disorders.- Proyecto de investigación colaborativo multidisciplinar:

Consolider-Ingenio 2010. Los centros participantes son:

CSIC; INSTITUTO DE AUTOMÁTICA INDUSTRIAL. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Instituto de Bioingeniería de Cataluña. Universidad de Zaragoza. Universidad Carlos III de Madrid UC3M. Centro de Tecnologías Electroquímicas. Tecnalía. Centro de Tecnologías de Interacción Visual y Comunicaciones. Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo. Laboratorio de Análisis del Movimiento, Biomecánica, Ergonomía y Control Motor.- URJC.

REHABILITACIÓN ROBÓTICA.- el desarrollo y aplicación de nuevos avances, requiere **RETOS DE INTEGRACIÓN TECNOLÓGICA**, en el instante actual, en los siguientes aspectos:

1. Mecatrónica: sistemas robustos y duraderos de efectores finales propulsados por actuadores diversos y gobernados por sistemas pre-programados.
2. Háptica: dispositivos que proporcionan retroalimentación de fuerzas y sensaciones táctiles.
3. Retroalimentación por realidad virtual o basada en juegos para lograr motivación en la rehabilitación.
4. Tele-rehabilitación: dispositivos complejos en el domicilio o centros de rehabilitación para terapéutica y monitorización de la evolución, de forma remota.
5. Robótica integradora: dispositivos con capacidad autónoma de movimiento programable y gobierno inteligente.

CONCLUSIONES

1. La intensidad del entrenamiento, tiene gran impacto en la neuroplasticidad y funcionalidad (sólo es posible mediante el uso de máquinas de rehabilitación).
2. Los estudios clínicos han demostrado los beneficios de robots para la marcha en rehabilitación.
3. Máquinas basadas en el modelo efector-final de marcha ofrecen mayor capacitación paciente, en cuanto a intensidad / duración del entrenamiento y alivio para los terapeutas para evitar agotar al profesional.
4. Facilitación de patrones fisiológicos de activación muscular a través del sistema efector- final.
5. Los estudios clínicos sugieren que las máquinas basadas en el sistema de efector-final pueden ser superiores a la terapia convencional.
6. Versatilidad.- con equipos de exoesqueleto, es imposible hoy, patrones tipo cambio de caminar a la carrera, de los pacientes.
7. El Haptic-Walker: robot basado en el sistema de efector final (reposapiés programables), permite entrenar trayectorias arbitrarias marcha y ajustar individualmente. Carrera: algoritmos avanzados de control.
8. La RR mejora la función motora en neuro-rehabilitación. La RR con máquinas, mejoran de manera significativa la posibilidad de recuperar la independencia para la marcha en pacientes hospitalizados.
9. Los exoesqueletos cautivos y la solución del efector-final logran resultados, pero este último tiene más evidencia científica.
10. Acelerar el entrenamiento de la marcha con suspensión del peso corporal, mejora la velocidad de marcha y la resistencia en pacientes ambulatorios.
11. Sobre los sistemas híbridos de asistencia y terapia con exoesqueleto, no se dispone de evidencia.
12. Los dispositivos robóticos para la extremidad superior, por lo que se refiere al hombro, y el codo, han mostrado también mejoras en la función motora.
13. Los resultados científicos para los diversos sistemas terapéuticos para la muñeca y mano están por llegar, los resultados preliminares son prometedores.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

“Felicitó al Dr Miangolarra por la magnífica presentación que nos ha hecho de la aplicación de la robótica en el terreno de la rehabilitación de enfermos con procesos neurológicos, tema bastante novedoso en las sesiones de nuestra Academia, así como por la exposición de los importantes retos que tiene planteada esta faceta de la Rehabilitación y las muy interesantes conclusiones obtenidas de su trabajo. Dicho esto, me gustaría hacerle una única pregunta: ¿Pueden incluirse estos pacientes en el concepto de cibernético? Muchas gracias y reitero mi felicitación al conferenciante.

Prof. Felipe Pascual

Muchas gracias Sr. Presidente.

Mi felicitación al Prof. Miangolarra por la exposición que nos ha hecho. Con ella nos ha abierto una ventana a la esperanza, al mostrarnos el futuro que viene en el campo de la Neuro-rehabilitación.

En ocasiones tenemos la impresión de que la Rehabilitación es limitada. Ciertamente que hay una cara amable de la Rehabilitación cuando recuperamos al paciente y el paciente se siente satisfecho, y nosotros también. Pero hay problemas que no podemos resolver y el paciente queda con secuelas.

Por eso la insistencia, el trabajo, la investigación son necesarios, y también es necesaria la inversión.

Lo que acaba de presentarnos, la robótica con toda su tecnología, por el momento ni siquiera disponemos de ella en el hospital, no ya el paciente en su domicilio. Y creo que estamos aún lejos de conseguirlo. Son necesarios grupos de investigación multidisciplinar: ingenieros, médicos, informáticos, biólogos, fisiólogos, etc., todos trabajando conjuntamente. Y estos grupos no pueden ir cada uno por su lado.

Hemos constatado cómo están trabajando en el mismo proyecto la Universidad de Zaragoza, La Universidad Rey Juan Carlos, el Centro Nacional de Paraplégicos, etc.

La Neuro-rehabilitación exige, como ha dicho, una ampliación del tiempo y del esfuerzo. Esto hace que nos tengamos que replantear el criterio de que hay un tiempo límite, detrás del cual no se espera una

mayor recuperación y porque además hay otro enfermo esperando. Si queremos ir en busca de la plasticidad cerebral, posiblemente esto tiene que ser revisado.

No le hago ninguna pregunta, puesto que es un campo abierto en el que posiblemente dialogaremos en otro momento.

Muchísimas gracias.

Prof. Ribera Casado

“Yo también quiero sumarme a las felicitaciones y destacar que he aprendido mucho con su presentación. Tengo dos preguntas la primera es doble y se refiere a lo que ha llamado “sistemas de asistencia”. En qué medida esos sistemas son generalizables y no requieren un manejo muy individualizado y, al mismo tiempo, me gustaría saber si su generalización y comercialización no puede venir muy condicionada por los costes. La segunda pregunta tiene que ver los “sistemas terapéuticos”. Mi duda es conocer como se evalúan los resultados de los mismos. Parece poco posible y plantea incluso problemas éticos recurrir a los procedimientos tradicionales de aleatorización de muestras y, por otra parte, las mejorías observadas tras la aplicación de esos procedimientos podrían ser interpretadas como producidos de una manera espontánea de acuerdo con la evolución de la propia enfermedad. ¿Cómo lo miden?”

Prof. Rodríguez Rodríguez

El avance alcanzado en rehabilitación, lo ha mostrado de una manera excepcional el profesor Miangolarra. Algunos de ustedes podrán fácilmente diferenciar entre aquello que nos explicaban de artromotores y mecanoterapia, con las ortesis de asociación diagnóstica y terapéutica y con implantación de ingeniería técnica, física y neurológica de la Medicina Física y Rehabilitación. Creo que ha sido un verdadero acierto del Dr. D. Juan Carlos Miangolarra el aportarnos esta visión general de la robótica, en neurorehabilitación, antes de preguntar aspectos singulares y de eficiencia, tal como se han obtenido con el *lokomat* en el Centro Nacional de Parapléjicos, o con otras ortesis específicas. Podemos recordar cómo en la reunión extraordinaria sobre discapacidad del año pasado, se mostraba por el Dr. Mínguez,

de Zaragoza, la posibilidad de desplazarse en un silla de ruedas al lugar deseado, simplemente por la ejecución del pensamiento, y que el Prof. García-Sancho tipificaba como ciencia-ficción. Hoy es cuando una persona se considera maestro, al escuchar al Prof. Miangolarra. Mi mayor enhorabuena.

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 30 DE OCTUBRE DE 2012

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

MEDICINA ESTÉTICA Y ANTIENVEJECIMIENTO
(PRESENTACIÓN DEL LIBRO)

AESTHETIC AND ANTIAGING MEDICINE
(BOOK'S PRESENTATION)

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ

Académico de Número

LA MODERNA MICROBIOLOGÍA EN EL MANEJO
CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS

THE MODERN MICROBIOLOGY IN THE CLINICAL
MANAGING

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CASAL ROMÁN

Académico Correspondiente

MEDICINA ESTÉTICA Y ANTIENVEJECIMIENTO (PRESENTACIÓN DEL LIBRO)

AESTHETIC AND ANTIAGING MEDICINE (BOOK'S PRESENTATION)

Por el Excmo. Sr. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ

Académico de Número

Con la colaboración de Emilce Insua Nipoti, Paloma Castaño Cambara y Paloma Tejero García. Dpto. de Fisiología Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Se presenta la primera edición del libro *Medicina Estética y Antienvjecimiento* dirigido por el Dr. Jesús A. F.-Tresguerres codirigido por E Insúa, P Castaño y P Tejero y editado por Panamericana en Madrid. Se comentan las características del libro y las razones por las cuales se ha considerado necesaria su publicación, con una importante presencia de colaboradores procedentes de los mejores centros de medicina estética de España e Iberoamerica y centros de investigación sobre medicina antienvjecimiento de España. Se detallan asimismo las puestas al día en todos los temas mas importantes tanto de medicina estética como de antienvjecimiento en una edición a todo color y con un muy importante numero de ilustraciones.

Abstract

The textbook AESTHETIC AND ANTIAGING MEDICINE edited by Dr. Jesús A. F. Tresguerres with E Insua ,P Castaño and P Tejero as coeditors and published by Panamericana from Madrid is presented. The characteristics of this textbook are commented, together with the reasons for its edition, including a high number of Spanish and also iberoamerican collaborators. Specially important are those coming from antiaging research centers from Spain The items introduced both of aesthetic and antiaging medicine are completely updated and also described and commented in detail. The edition has been printed at full colour with a high number of pictures and diagrams.

INTRODUCCION

Hace 6 años comenzamos el primer curso de Especialista Universitario en Medicina Estética, en la Universidad Complutense y desde el principio el grupo de profesores que impartimos ya desde entonces las primeras clases, fuimos conscientes de la necesidad de disponer de un texto que recopilase todos los conocimientos que en aquel momento estábamos impartiendo.

Hemos tardado más de 6 años en completar la misión que entonces nos propusimos.

Siempre que se comienza con una nueva obra, se intenta hacerla lo mejor posible pero se corre peligro de no terminarla nunca si el afán de perfeccionismo supera lo razonable. Por todo ello, asumimos los errores que se nos pueden haber escapado. Como por otro lado vamos desde el principio con vocación de continuar, esperamos “poder hacer camino al andar” y que en sucesivas ediciones, con ayuda de las sugerencias de nuestros lectores, podamos llegar a disponer de un texto del máximo nivel.

EL LIBRO

Existen actualmente muchos libros que abarcan aspectos parciales de la medicina estética pero ninguno supone un abordaje integral de los aspectos más importantes de la misma de una manera didáctica y fácilmente comprensible. Este tratado de medicina estética y antienvjecimiento pretende rellenar el hueco existente en la literatura científica en este ámbito en español. La abundancia de esquemas y fotografías facilita la comprensión de las diferentes técnicas que se explican.

Las tres coordinadoras que junto con el Prof Tresguerres han llevado a buen puerto este libro, las doctoras Emilce Insua; Paloma Castaño y Paloma Tejero son especialistas del mas alto nivel dentro de la medicina estética que además han formado parte de la dirección y actuado de coordinadoras a lo largo de 6 cursos en el especialista y en el magister del mismo nombre de la Facultad de medicina de la Universidad Complutense. Los autores son todos prestigiosos profesionales con gran experiencia en cada uno de sus campos, y en algunos casos como en la mayoría de los correspondientes a la medicina antienvjecimiento, investigadores punteros que han contribuido con sus trabajos al avance de esta parte de la medicina.

El tratado se divide en 10 apartados. Comienza con una introducción a la medicina estética y continua con el abordaje del paciente en esta especialidad medica y la dermocosmética que abarca desde las lesiones dermatológicas hasta generalidades de láseres y fuentes de luz. También se tratan las alteraciones cutáneas infecciosas y vasculares de cara, cuello y escote tratamiento de tatuajes y lesiones pigmentadas benignas. Peelings físicos: dermoabrasión y resurfacing. Láser ablativo y fraccionado exéresis de lesiones cutáneas benignas fototerapia en medicina estética y tratamiento quirúrgico de la alopecia Fleboestética y patología linfática. Técnicas de tratamiento medico en el envejecimiento cutáneo: fármacos y productos aplicados en medicina estética: implantes de relleno, peelings químicos, toxina botulínica tipo "A": técnicas de aplicación en medicina estética. Mesoterapia en el rejuvenecimiento de cara, cuello, escote y manos, técnicas de sustentación facial con hilos. Radiofrecuencia facial, técnicas de bioplastia y rinomodelación. Plasma rico en plaquetas sus aplicaciones en medicina estética. Técnicas de tratamiento complementarias en el envejecimiento cutáneo: homeopatía: hidrología, acupuntura y moxibustión en medicina estética Técnicas de odontología estética. Técnicas de tratamiento médico y complementarias del contorno corporal; la mesoterapia y técnicas de lipoclasia en el tratamiento de las adiposidades localizadas.

Una parte especialmente novedosa lo constituye la medicina antienvjecimiento. El proceso de respirar y de vivir, en resumen: el metabolismo, lleva aparejados fenómenos de oxidación en los que se liberan radicales libres, que deterioran los distintos componentes del organismo. En los individuos jóvenes existe abundancia de toda una serie de sustancias antioxidantes que impiden o al menos limitan el daño celular pero según vamos envejeciendo, esas sustancias disminuyen y a la vez el proceso metabólico se hace más ineficiente con lo que aumenta la producción de radicales libres y por lo tanto de oxidación. A la vez ocurren procesos de inflamación crónica que actúan a través de esos mismos radicales libres. Las hormonas y la alimentación a través del aporte de sustancias antioxidantes son capaces de modular el proceso de envejecimiento y de hecho se utilizan cada vez mas en un intento de retrasar los fenómenos que conducen al deterioro progresivo del organismo.

En el libro se abordan desde las teorías actuales sobre la génesis del envejecimiento hasta el papel que juegan las hormonas y los antioxidantes en ese proceso. Se estudia también con detalle el papel de la nutrición y el ejercicio físico sobre distintos aspectos contando para ello con profesores de distintas Universidades españolas

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

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

EL PROLOGO

Esta edición ha sido amablemente prologada por el profesor Michael Klentze secretario general de la sociedad europea de antienvjecimiento y antiguo presidente de la misma, que lo define como “un libro muy importante y que debía haber aparecido en realidad hace tiempo”. Sugiere que su valor didáctico más inmediato reside en ayudar al lector a entender los amplios conceptos del área, tanto de la medicina estética como de la medicina antienvjecimiento y supone una herramienta muy valiosa para poder llevar a cabo una práctica médica diaria mucho más completa y menos compleja de lo que previamente nos podíamos haber planteado

Nos sentimos especialmente orgullosos, que uno de los padres de la medicina antienvjecimiento, promotor de una medicina preventiva a ultranza, considere que nuestro libro suponga una primicia mundial ya que establece la conexión de la Medicina antienvjecimiento y la Medicina Estética.

Comenta que lo que realmente nos debe estimular son los avances experimentales que tanto en Antienvjecimiento como en Estética constituyen disciplinas muy recientes en el mundo de la Medicina basada en la evidencia y que pueden llegar a tener una influencia muy importante tanto sobre la calidad de vida de las personas, como en evitar que puedan aparecer las enfermedades que se asocian al envejecimiento.

La esperanza media de vida se ha incrementado en poco tiempo desde 47 a más de 78 años, pero sin embargo la esperanza máxima

de vida no se ha modificado. El planteamiento de la nueva medicina preventiva y antienvjecimiento pretende extender el periodo de vida saludable y libre de enfermedad del adulto durante un espacio de tiempo mayor, comprimiendo los años de senescencia y morbilidad al final de la vida. Estos deseos legítimos de mantenerse jóvenes y sanos durante el mayor tiempo posible deben llevarse a cabo exclusivamente mediante abordajes estrictamente científicos como los que aparecen en el libro del Dr Tresguerres.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar públicamente mi agradecimiento al Prof Klentze por su amable prologo y naturalmente a las tres directoras asociadas, Emilce Insua, Paloma Castaño y Paloma Tejero por su inestimable ayuda en el proceso de llevar a buen puerto nuestro proyecto de hace varios años. También a todos y cada uno de los 64 colaboradores que han aportado su esfuerzo y su saber para que el libro sea lo que es. Se trata en todos los casos de personas con una amplia experiencia en la medicina estética y con especial conocimiento en el área en la que les hemos solicitado su colaboración. También queremos agradecer aquí a todos los pacientes que se han prestado a colaborar igualmente de forma desinteresada.

Mención especial merecen los contribuyentes a la parte de antienvjecimiento que son además investigadores punteros a nivel internacional procedentes de varias Universidades españolas que han contribuido de forma especial a aumentar los conocimientos en esta novedosa área, y han preparado unas magnificas puestas al día de sus temas.

Por todo ello esperamos que el tratado cumpla sus expectativas y que pueda ayudar a todos los médicos de habla hispana que se mueven en el ámbito de la medicina estética y antienvjecimiento.

INTERVENCIÓN DE LA PROF^a. MARÍA CASTELLANO

En primer lugar, felicitar la iniciativa de poner al servicio de la comunidad médica un libro de contenido, tan aparentemente extenso, pero en la realidad, tan específico y especializado como este de Me-

dicina Estética. A la Medicina Legal y Forense le interesa el tema de forma particular, ya que la relación médico-paciente, en esta forma de asistencia médica, a menudo se corresponde con una relación médico-usuario, al buscarse, como dice la Ley 41/2002, "... la utilización de los servicios sanitarios de... promoción de la salud...", más que "... cuidados profesionales para el mantenimiento o la recuperación de su salud". En este ámbito médico estamos, a menudo ante una medicina satisfactiva, más que ante una medicina curativa; por ello, el riesgo de que el resultado no sea satisfactorio es mayor. Por otra parte, cuando la indicación médica es de carácter estético, se deben valorar con exquisita prudencia el balance riesgos/beneficios y, especialmente, la información que se transmite al paciente y usuario, incluyendo ésta, de forma realista, las expectativas y todos los posibles efectos indeseados. La obtención de un consentimiento informado escrito y explicado de forma verbal es imprescindible. Especial interés tendrá este libro en la práctica médico-forense, ya que la información rigurosa y científica que contiene, servirá de fuente de información para Informes y dictámenes en las posibles reclamaciones judiciales. Por todo ello, agradecer a los autores del texto, felicitarles y desearles la adecuada acogida y difusión del libro.

LA MODERNA MICROBIOLOGÍA EN EL MANEJO
CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS
THE MODERN MICROBIOLOGY IN THE CLINICAL
MANAGING

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL CASAL ROMÁN

Académico Correspondiente

Resumen

La tuberculosis es una de las enfermedades más importantes y mortales del mundo.

El Diagnóstico microbiológico confirmatorio y la Orientación microbiológica terapéutica son fundamentales actualmente en la tuberculosis en SIDA y la tuberculosis farmacorresistente.

Se describen a lo largo del tiempo con la Microbiología clásica: Desde 1882 a final siglo XX (130 años).

Con la Microbiología moderna actual: En el Inicio del siglo XXI (20 años).

Y como se hará con la Microbiología futura: A partir de los años 2020-30.

Se destacan los importantes avances en la microbiología clínica moderna y futura, para el control de la Tuberculosis.

Abstract

The tuberculosis is one of the most important and mortal diseases of the world.

The microbiological confirmatory diagnosis and the microbiological therapeutic orientation are fundamental nowadays in the tuberculosis in AIDS and in the Resistant tuberculosis.

They are described throughout the time by the classic Microbiology: From 1882 to final 20th century (130 years).

With the modern current Microbiology: In the beginning of the 21st century (20-30 years).

And as will be done with the future Microbiology: From the years 2020-30.

The important advances are outlined in the modern and future clinical microbiology, for the control of the Tuberculosis.

LA MODERNA MICROBIOLOGIA EN EL MANEJO CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS (TB)

La tuberculosis es una de las enfermedades más importantes del mundo por su mortalidad y su incidencia anual. Los pacientes bacilíferos pueden contagiar a otras personas cuando tosen. (10 a 15 al año). En el año 2008, unos 1,8 millones fallecieron por causa de ella. (una muerte cada 20 segundos). Se estima que actualmente, un tercio de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis (2000 millones). La incidencia es de 8-10 millones y la prevalencia de 30 millones. Cuando se detectan pronto y reciben un tratamiento correcto, los pacientes dejan de ser contagiosos y acaban curándose.

Uno de los principales problemas actuales con esta enfermedad son las formas de resistencia a los fármacos. Así la TB multirresistente (MDR TB) la TB ultrarresistente (XDR TB), la TB extremadamente resistente (XXDR TB) y la recientemente señalada TB totalmente resistente (TDR TB) y la TB asociada a la infección por VIH. En algunas zonas del mundo, el 25% de las personas con tuberculosis padece una forma de enfermedad resistente que no responde bien a tratamiento con los regímenes terapéuticos convencionales. Se calcula que en 2008 había en el mundo 440 000 personas con tuberculosis MDR, de las que una tercera parte falleció.

La tuberculosis multirresistente (MDR) está causada por bacterias que son resistentes, por lo menos a la isoniazida y a la rifampicina, los fármacos antituberculosos más eficaces. La tuberculosis MDR puede ser consecuencia de una infección primaria por bacterias resistentes, o puede aparecer en el curso del tratamiento del paciente. Los tuberculosos que estén además infectados por el VIH tienen un riesgo más alto de padecer tuberculosis MDR que los pacientes tuberculosos no infectados por el VIH.

La tuberculosis ultrarresistente (XDR) es una forma de tuberculosis causada por bacterias resistentes a la isoniazida y la rifampicina (es decir, tuberculosis MDR) y además a cualquier fluorquinolona y a cualquiera de los fármacos antituberculosos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina). Esas formas de tuberculosis no responden al tratamiento convencional de seis meses con fármacos antituberculosos de primera línea, y su tratamiento con fármacos menos potentes, más tóxicos y mucho más costosos (de 50 a 200 veces más) dura dos años o más. Mientras que el tratamiento con fármacos antituberculosos convencionales cuesta aproximadamente

unos 20 US\$, los fármacos contra la tuberculosis MDR pueden costar hasta 5000US\$, y el tratamiento de la tuberculosis XDR es mucho más caro. Se estima que los casos de tuberculosis MDR, causaron 150 .000 muertes. El número de casos de tuberculosis XDR, puede que se eleven a 40.000 al año, la mayoría de ellos letales. Desde que se definió por primera vez la tuberculosis XDR en 2006, mas de 50 países han notificado por lo menos un caso de tuberculosis XDR.

En 2012 una cepa de tuberculosis al parecer totalmente resistente a fármacos (TDR TB) ha sido aislada en 12 pacientes de Bombay. Los casos TDR-TB fueron descritos por primera vez en Italia, que informó de dos casos en 2007 que denomino XXDR TB. En 2009, un equipo iraní informó de TDR-TB en 15 pacientes. No hubo ninguna mención de TDR-TB durante tres años hasta la publicación de los primeros cuatro casos de la India. Los 12 pacientes (edad media 32 años, seis son hombres) habían sido vistos por un promedio de cuatro médicos, y recibieron una media de 9 fármacos durante un período medio de 26 meses antes de ser etiquetados como TDR-TB.

TUBERCULOSIS EN ESPAÑA

España es uno de los países de Europa occidental con una mayor incidencia de tuberculosis de unos 7820 casos al año (17-25 casos por 100.000 habitantes y año).

El problema de la tuberculosis persiste en España, encabezando junto con Portugal, el ranking de países más afectados de la UE, y a gran distancia de otros como Alemania, Francia, Reino Unido o Holanda. A pesar de que los datos de incidencia en los últimos años parecen haberse estabilizado, hay factores que pueden variar esta tendencia como la inmigración. De los casos registrados en España, en torno al 45% corresponde a inmigrantes (Este porcentaje en otros países de Europa puede superar al 50%), entre el 5% y el 10% a enfermos de VIH +, y menos de la mitad a nativos. Los pacientes nativos suelen ser personas mayores de 50 años. Los inmigrantes llegan a través de las urgencias o los centros de atención primaria con síntomas más avanzados ,mientras los pacientes nativos acuden a la consulta de especialistas. Una vez diagnosticados, los inmigrantes también tienen mayor dificultad para comprender la enfermedad y el tratamiento lo que repercute en un mayor abandono del mismo. A pesar de la alta prevalencia de tuberculosis entre las personas procedentes de países en

desarrollo, el perfil de los pacientes con tuberculosis es muy diverso ya que afecta desde a los sanitarios como enfermedad profesional, cooperantes, hasta personas con bajo nivel socio económico, y puede afectar a cualquiera ya que esta enfermedad se transmite por vía aérea. A este respecto, es importante que el médico, tanto de atención primaria como hospitalaria, piense en esta enfermedad cuando realiza el diagnóstico diferencial ante cualquier paciente que presente tos y expectoración de más de dos semanas sin otra causa que lo justifique.

Si hace años reapareció la tuberculosis con fuerza a causa del SIDA y posteriormente se controló con la aparición de nuevos antirretrovirales, ahora es el aumento de la inmigración el principal obstáculo. En los últimos años, la reducción de esta enfermedad se ha ido frenando de forma progresiva. Así, en cinco años, el descenso de nuevos casos de tuberculosis ha pasado del 10% al 3%, por lo que deberían potenciarse las medidas destinadas a la detección precoz e instaurar el tratamiento para cortar la cadena epidemiológica de la infección y evitar así nuevos contagios.

LOS LABORATORIOS DE MICROBIOLOGÍA DIAGNOSTICA

Actualmente es necesario ampliar y acelerar urgentemente el acceso a tecnologías nuevas y rápidas que puedan diagnosticar la tuberculosis MDR en dos días, en lugar de los métodos tradicionales, que tardan hasta cuatro meses. Es necesario también la vigilancia sistemática de la farmacorresistencia.

La falta de capacidad de diagnóstico ha sido un gran obstáculo para dar una respuesta eficaz a los problemas de la tuberculosis asociada al VIH y la tuberculosis farmacorresistente, ya que como consecuencia de este importante déficit para realizar cultivos, identificación y antibiogramas solamente se detecta el 5% de la carga mundial estimada de pacientes de tuberculosis multifarmacorresistentes y una fracción aún menor de casos de tuberculosis ultrarresistente. La ampliación de la capacidad para diagnosticar la tuberculosis y la tuberculosis polifarmacorresistente es una prioridad mundial para el control de esta enfermedad. La asistencia de pacientes con tuberculosis empieza con un diagnóstico de calidad garantizada, obtenido mediante el cultivo e identificación de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de muestras clínicas y la realización de antibiogramas para confirmar o excluir la resistencia. En los últimos años, la investigación sobre

nuevos medios de diagnóstico de la tuberculosis se ha acelerado, y como resultado de ello el número de pruebas de diagnóstico ha ido creciendo rápidamente. No obstante, incluso los mejores instrumentos están condenados al fracaso si no se abordan al mismo tiempo todos los elementos básicos de los servicios de laboratorio, entre los cuales figuran los siguientes :infraestructura de laboratorio, medidas de bioseguridad y mantenimiento apropiado ;validación y mantenimiento del equipo; transporte y mecanismos de referencia de muestras; gestión de las instalaciones y suministros de laboratorio; información y sistemas de gestión de datos de laboratorio; sistemas de gestión de la calidad de laboratorio; estrategias y financiación apropiadas y adecuadas para el desarrollo de recursos humanos de laboratorio; coordinación de la asistencia técnica; integración de algoritmos de diagnóstico en los planes de fortalecimiento de laboratorio.

Intereses clínicos en tuberculosis. Desde el punto de vista clínico en tuberculosis es muy importante poder disponer de :

- Diagnóstico microbiológico confirmatorio sensible específico y rápido
- Orientación microbiológica terapéutica inmediata de los fármacos útiles

Esto se ha venido haciendo de diferentes maneras a lo largo de los años. Así:

- Microbiología clásica: Desde su inicio en 1882 a final siglo XX (130 años)
- Microbiología moderna actual: Desde el inicio del siglo XXI hasta los próximos años 2020 (unos 20 años)
- Microbiología futura: A partir de los años 2020-2030 en adelante.

MICROBIOLOGÍA CLÁSICA: DESDE 1882 A FINAL SIGLO XX (130 AÑOS)

En estos años el diagnóstico clásico confirmatorio de tuberculosis se hacía por métodos directos como la baciloscopia de Ziehl Neelsen , que necesita que existan bacilos en la muestra para ser positiva y los cultivos en medio sólido que necesitan bacilos y tiempo para crecer . informándose a los 30 días. También se usan los métodos indirectos como la prueba de la tuberculina que es invalidada por el PPD y la vacuna BCG. Con estos sistemas existía una gran demora diagnóstica y terapéutica en tuberculosis que según nuestros estudios podía llegar

a ser de 45 días en enfermos VIH positivos y de 77 días en los VIH negativos. Todo ello provocaba una Fuente de infección contagiante, un Mantenimiento de la endemia y un Ritmo de descenso lento de la misma.

La identificación de *M.tuberculosis* durante muchos años se ha llevado a cabo en base a las características fenotípicas (velocidad de crecimiento, morfología de las colonias, temperatura de crecimiento, pigmentación y fotoreactividad, etc. Con estos métodos bacteriológicos simples pueden clasificarse las micobacterias más frecuentemente aisladas en las muestras clínicas en subgrupos, a los que luego podrán aplicarse otros métodos para su definitiva identificación a nivel de especies

Las pruebas bioquímicas son los métodos que tradicionalmente se han venido usando para identificar a las micobacterias. así las pruebas de la niacina, la reducción de los nitratos, la hidrólisis del tween 80, la arilsulfatasa, la catalasa, la resistencia a la TCH, reducción del telurito, La transformación del citrato férrico amoniacal, la Tolerancia al cloruro sódico, Ureasa, NAP. El principal inconveniente de las pruebas bioquímicas es que además de ser muy laboriosas, son muy lentas. A estos inconvenientes se suma además la variabilidad de las reacciones incluso entre cepas de una misma especie.

La Orientación microbiológica terapéutica en TB en estos años o no se podía hacer o bien a partir de la década de los 60 se empezó a hacer con métodos de antibiograma lentos y engorrosos a base de medios sólidos. Como el de la relación de las resistencias de Mitchison (Escuela inglesa 1953), el de las concentraciones absolutas de Meissner (Escuela alemana 1961) y el de las proporciones críticas de Canetti G, Rist N, y Grosset J. (Escuela francesa 1963). El método descrito por Canetti, Rist y Grosset, compara el número de colonias desarrolladas en medio de Löwenstein-Jensen con diferentes diluciones de antibióticos, respecto a las desarrolladas en los medios sin antibióticos, interpretando el resultado a través de la proporción de colonias capaces de crecer en presencia del fármaco. Es considerado el estándar para sensibilidad a isoniazida, rifampicina, etambutol y estreptomina, y como ventajas tiene que es altamente reproducible y su bajo costo. La gran desventaja es que tarda mucho tiempo para emitir un resultado (un promedio de 60 a 90 días), ya que la muestra es primero cultivada, y si el cultivo es positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, se realiza la prueba de sensibilidad. El de la relación de resistencias, descrito por Mitchison, compara la CIM (concentración inhibitoria mínima)

de una determinada cepa con la de una cepa de referencia. El de las concentraciones absolutas, descrito por Meisser, compara el número de colonias en presencia del fármaco, con el número de colonias en medio de cultivo sin el fármaco. Los tiempos necesarios para estos métodos eran lo suficientemente largos para que no tuvieran eficacia clínica. Así se daba tiempo a un paciente con una cepa MDR a que transmita dicha cepa a la comunidad. O tiempo en el cual el paciente no recibe el tratamiento adecuado, empeorando su condición clínica condicionándolo al fracaso y/o abandono del tratamiento. Años después se estandarizó el método de las proporciones para los medios a base de agar 7H10 y 7H11 de Middlebrook. (Escuela USA) En ambos casos se incluyen dos diluciones distintas del inóculo y dos concentraciones de cada antibiótico. Las concentraciones de antibióticos utilizadas varían en algunos casos dependiendo del medio de cultivo. Los factores limitantes más importantes son el período de incubación, de 3 a 4 semanas, y el cálculo del inóculo, debido a la tendencia de *M. tuberculosis* a formar agregados no homogéneos. La utilización del medio de Löwenstein-Jensen añade complejidad al método debido a la laboriosidad de su preparación y la necesidad de coagular el mismo a una temperatura elevada que puede dañar al antimicrobiano. Estos factores y las condiciones de bioseguridad han relegado durante mucho tiempo la realización de estudios de sensibilidad a los centros de referencia. Estas mismas razones y el coste, también han influido en su escasa aplicación en los países en vías de desarrollo. Desde los años 1970 se han realizado esfuerzos para conseguir métodos más sencillos y más rápidos. Como el método E-test, basado en la utilización de tiras impregnadas de antibiótico, aplicadas directamente sobre placas de medio de cultivo de agar y que aporta la ventaja de determinar la CIM del fármaco gracias al gradiente de concentraciones del antibiótico a lo largo de la tira. Se trata de un método sencillo, aunque requiere cierta experiencia en su lectura y tiene un coste superior al resto de técnicas basadas en medio sólido.

MICROBIOLOGÍA MODERNA ACTUAL: INICIO SIGLO XXI

En esta etapa para el diagnóstico de la Tuberculosis la microscopía de Ziehl Neelsen se cambia por una microscopía fluorescente de Smithwick con una sensibilidad del 47.28% y una especificidad de 97.60. Nosotros describimos y usamos una variante fluorescente con-

centrada que consigue una sensibilidad bastante mayor de un 71.37% y una especificidad valida del 95.83%.

Los Medios de cultivo pasan a ser liquidos como el usado por el sistema BACTEC 460TB radiométrico, o el ESP y el MGIT-960 System de lectura automatica .Todos estos sistemas detectan el metabolismo bacteriano de crecimiento y consiguen resultados mucho mas rapidos que los solidos, en unos siete a diez días.

En estos años se han desarrollado técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos con las que se intenta conseguir la detección a la vez que la identificación de *M. tuberculosis* directamente de muestras clínicas. Se usan numerosos Métodos de amplificación genética diagnostica como la Polimerase Chain Reaction (PCR) Ligase Amplification Reaction (LCR) (G-LCR) Transcription-based Amplification System (TAS) Nucleic Acid Sequence Based Amplification (NASBA) Cycling Probe Reaction (CPR) Q B Replicase Amplification (QBRA) Strand Displacement Amplification (SDA). Algunas se encuentran ya comercializadas, siendo las más utilizadas TB Amplicor-Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* PCR test (Roche), *M. Mycobacterium tuberculosis* Direct test (MTDT) (GenProbe), Genotype (Hain) y Xpert MTB (Cepheid).

Para la identificación de las micobacterias se utilizan sistemas de HPLC con los lípidos o bien Técnicas genéticas de diagnostico e identificación. Asi se usan la Amplificación (PCR y equivalentes) análisis post amplificación (PCR -RFLP) Secuenciación (DNA) 16S. Hibridación en fase solida (Genotype, Immunolipa). Amplificación y detección a tiempo real (BD ProbeTec) (Ligh Cyler) (Sondas Taqman) (Microchips).

Esta Tecnología Genética en Micobacteriología se utiliza con fines diagnosticos como la DNA Amplification (PCR) real-time PCR Xpert-MTB/RIF, Cobas TaqMan MTB .Con fines de identificación como Direct probing DNA (PROBES), GENOTYPE , con fines epidemiológicos como la Restriction fragment-length polymorphisms (RFLP) (SPOLIGOTYPES) (MIRU) y con fines de estudios de sensibilidad PCR-SSCP, Genotype y Pirosecuenciacion.

En la Sensibilidad en el Diagnostico se pasa asi de la microscopia que necesita que haya al menos 10000 bacilos en la muestra para dar positiva a el cultivo solido que necesita 100 bacilos para resultar positivo, y las técnicas genéticas que solo necesitan de de 1 a 10 bacilos en la muestra problema. Asi La técnica genética se hace en un dia, detecta de 1 a 10 bacilos y puede detectar también mutaciones de resistencia a algunos fármacos.

En el diagnóstico de Tuberculosis pues, si se hace convencional, se necesita visualización y cultivo en medio sólido para lo que se tarda unos 30 días. La identificación es bioquímica y lenta y laboriosa. Si hacemos métodos modernos rápidos como los genéticos de diagnóstico directo y cultivo en medios líquidos tardaremos unos 10 días siendo mayor la sensibilidad y haciéndose la identificación genética por hibridación o por HPLC lipídica.

Para la Orientación terapéutica en TB se usan los Medios líquidos de los sistemas BACTEC, ESP o MGIT. También se empiezan a usar los métodos Genéticos como Genotype, Xpert MTB Rif y detección de mutaciones de resistencia a partir de cultivo o de muestras directas.

Si trabajamos en un laboratorio clínico de tecnología moderna se usará, microscopía fluorescente de alta sensibilidad, medio líquido automatizado para cultivo y sensibilidades, identificación rápida por HPLC y tecnología genética para, detección directa e Identificación por tecnología genética y detección directa de mutaciones de resistencia.

Como Nuevas investigaciones en tuberculosis en este periodo se han desarrollado la Secuenciación masiva que es la capacidad de secuenciar genomas de forma rápida. Permite saber la distribución geográfica, la cadena de transmisión y la evolución de cepas de pacientes. La Pirosecuenciación es la Secuenciación de ADN en tiempo real basado en la liberación de los pirofosfatos. Detecta mutaciones puntuales del genoma que permiten identificar especies y mutaciones de resistencia a partir de muestra clínica.

La espectrometría de masas (EM) en micobacteriología clínica permite la identificación rápida de proteínas y ácidos nucleicos microbianos. Como técnicas usadas tenemos la Desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI-TOF). Este Maldi TOF identifica el perfil proteico microbiano, de cultivos (mínimo de 10000 bacterias) Puede hacer 48 muestras en una hora y cuesta unos 3 euros/muestra. Los requerimientos son mínimos ya que solo es necesaria la matriz orgánica. Otra variante de esta tecnología es la E ionización por electro spray (ESI-TOF) (PLEX ID) (PCR y ESI-TOF). Con ella se consigue la Detección de las micobacterias a partir de muestra directa sin ser necesario el cultivo. Cuesta unos 50 euros/muestra. Tarda 4 a 6 h, en la extracción automatizada del DNA, la amplificación por PCR y el análisis de la muestra mediante el espectrómetro de masas (EM).

Como nuevas posibilidades terapéuticas en tuberculosis en esta época se desarrollan en ensayo clínico: Moxifloxacino, Nitroimidazol Diamina, Pirrol, Diarilquinolina, Imidazooxazol y en ensayos preclínicos

Dipiperidina, Nuevas quinolonas, Inhibidores de sintetasa, Inhibidores de translocasa, Análogos de nitroimidazol entre otros.

Como Metodos de deteccion rapida de Resistencia a farmacos antituberculosos encontramos la DNA sequencing, Solid-phase hybridization techniques, Microscopic observation drug susceptibility assay, Real-time PCR techniques, Microarrays, Slide DST, Phage-based assays, Colorimetric Methods y Nitrate reductase assay.

MICROBIOLOGÍA FUTURA: A PARTIR DE 2020 – 2030

En este periodo probablemente se desarrollen nuevas investigaciones en tuberculosis como, Nuevas técnicas de diagnóstico indirecto, Diagnóstico de infección y enfermedad Técnicas serológicas, Detección de Ac por inmunocromatografía. Técnicas de inmunidad celular, Detección directa de Antígenos, la Automatización de Microscopía, la Detección directa de Compuestos Químicos, los Cultivos para Micobacterias exigentes, una Microbiología Molecular asequible (Fácil, barata, manual y automatizada) la Detección rápida de Resistencias a ATM, los Sistemas de detección de Mezclas de especies, la Diferenciación de especies complejo MTB, la Aplicación de los Microchips, Sistemas no geneticos de identificacion rapida de cultivos, Sistemas automaticos de amplificacion de Acidos Nucleicos, Sistemas de microscopia de fluorescencia LED (Light Emitting Diode), Detección urinaria de antígenos por ELISA (Lateral flow test), Sistema simple de amplificación sin termociclador (LAMP: Loop mediated isothermal amplification technology plataform), Deteccion de anticuerpos por inmunocromatografía, y la Amplificacion de Acidos Nucleicos en orina.

Tambien se intentaran nuevas formas de tratamiento antituberculoso como el tratamiento intermitente, la Administración conjunta en un mismo preparado de varios agentes, Las Pautas ultracortas, La Administración en liposomas, la Implantación de polímeros biodegradables y el Efecto post-antibiótico.

Habrà que usar métodos de estudio de la sensibilidad a los fármacos antituberculosos en asociación, como el descrito por nosotros para la interpretación de los resultados de la asociación como sinérgica o antagonica y la determinación de la posible eficacia clínica.

Para el Diagnóstico de tuberculosis en esta fase del siglo XXI se podrán experimentar con la Detección de componentes específicos orgánicos volátiles de *M. tuberculosis*, en una parte por trillón de muestra

o aliento del paciente, por sensores microarrays y procesados por un sofisticado software de manera rápida en pocos segundos. Se usaran la tecnología de Protón Transfer Reaction Mass Spectrometry, Ultra Fast Portatil y Gas Chromatography. Todo ello usando tecnología de la NASA con un Sensor electrónico para detección de *M. tuberculosis* que proporciona el Diagnóstico de tuberculosis por biosensores. Detecta 1000 bacilos por muestra, Tiene una Sensibilidad de 91% para *M. tuberculosis*, una Especificidad de 89% para *M. tuberculosis*. No precisa tratamiento previo la muestra, pero el Equipo es costoso y complicado. El proceso con la muestra seria de solo 1 euro.

Curiosamente vemos como en parte se volverá al Diagnóstico a partir del aliento del paciente como en el siglo V a.C. intentaba Hipocrates cuando decia: "Si cuando se vuelca el esputo de un paciente sobre los carbones despiden mal olor, la persona sufre Tisis".

BIBLIOGRAFIA

- CAUSSE M, RUIZ P, GUTIÉRREZ-ARCA JB, CASAL M. Comparison of two molecular methods for rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2011 ;49(8):3065-7.
- CAUSSE M, RUIZ P, GUTIERREZ JB, ZEROLO J, CASAL M. Evaluation of new GenoType MTBDRplus for detection of resistance in cultures and direct specimens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Dec;12(12):1456-60.
- JIMÉNEZ M, CASAL M; Grupo Español de Micobacteriología(GEM). Situation of *Mycobacterium tuberculosis* drug resistances in Spain. *Rev Esp Quimioter.* 2008 Mar;21(1):22-5.
- FRANCO-ALVAREZ DE LUNA F, RUIZ P, GUTIÉRREZ J, CASAL M. Evaluation of the GenoType Mycobacteria Direct assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex and four atypical mycobacterial species in clinical samples. *J Clin Microbiol.* 2006 Aug;44(8):3025-7.
- RÜSCH-GERDES S, PFYFFER GE, CASAL M, CHADWICK M, SIDDIQI S. Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of *Mycobacterium tuberculosis* to classical second-line drugs and newer antimicrobials. *J Clin Microbiol.* 2006 ;44(3):688-92.
- CASAL M. Delay in the diagnosis and treatment of hospitalized patients with tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004 Oct;22(8):501
- RUIZ P, GUTIERREZ J, ZEROLO FJ, CASAL M. GenoType mycobacterium assay for identification of mycobacterial species isolated from human clinical samples by using liquid medium. *J Clin Microbiol.* 2002 Aug;40(8):3076-8.
- MIESKES KT, RÜSCH-GERDES S, TRUFFOT-PERNOT C, FELDMANN K, TORTOLI E, CASAL M, LÖSCHER T, RINDER H. Rapid, simple, and culture-independent detection of *rpsL* codon 43 mutations that are highly predictive of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2000 Jul-Aug;63(1-2):56-60.

- RINDER H, MIESKES KT, TORTOLI E, RICHTER E, **CASAL M**, VAQUERO M, CAMBAU E, FELDMANN K, LÖSCHER T. Detection of embB codon 306 mutations in ethambutol resistant *Mycobacterium tuberculosis* directly from sputum samples: a low-cost, rapid approach . *Mol Cell Probes*. 2001 Feb;15(1):37-42.
- RUIZ P, ZEROLO FJ, **CASAL M**. Comparison of susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using the ESP culture system II with that using the BACTEC method. *J Clin Microbiol*. 2000 Dec;38(12):4663-4.
- CASAL M**. Tuberculosis in the 21st century .*Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 May;18(5):207-8.
- CASAL M**, RUIZ P, HERRERAS A. Study of the in vitro susceptibility of *M. tuberculosis* to ofloxacin in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Jun;4(6):588-91.
- RINDER H, FELDMANN K, TORTOLI E, GROSSET J, **CASAL M**, RICHTER E, RIFAI M, JARLIER V, VAQUERO M, RÜSCH-GERDES S, CAMBAU E, GUTIERREZ J, LÖSCHER T. Culture-independent prediction of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* by katG gene analysis directly from sputum samples . *Mol Diagn*. 1999 Jun;4(2):145-52.
- PFYFFER GE, WELSCHER HM, KISSLING P, CIESLAK C, **CASAL M**, GUTIERREZ J, RÜSCH-GERDES S. Comparison of the *Mycobacteria* Growth Indicator Tube (MGIT) with radiometric and solid culture for recovery of acid-fast bacilli .*J Clin Microbiol*. 1997 Feb;35(2):364-8.
- CASAL M**, CLEMENTE MJ. Clinical significance of a new technique of microscopic visualization in extrapulmonary tuberculosis .*Med Clin (Barc)*. 1991 Apr 6;96(13):491-2.
- CASAL M**, GUTIERREZ J, GONZÁLEZ J, RUIZ P. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to ofloxacin and ciprofloxacin in combination with rifampin and isoniazid. *Chemioterapia*. 1987 Dec;6(6):437-9.
- CASAL M**, RODRIGUEZ FC, LUNA MD, BENAVENTE MC. In vitro susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*, to ticarcillin in combination with clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Jan;31(1):132-3.

INTERVENCIONES

Prof. Seoane Prado

De su completa y sistemática presentación, resultan de gran interés los nuevos métodos de detección de micobacterias por cromatografía y por espectrometría de masas. Respecto a los primeros, en el uso de la cromatografía de HPLC ¿se utilizan columnas de fase normal o reversa, y en este caso, con que eluyente? En cuanto a la espectrometría de masas ¿es posible utilizar la muestra clínica directamente, sin necesidad de preparación previa?

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su espléndida comunicación pues su autoridad internacional reconocida en el campo de las Mycobacterias es siempre aleccionadora. En este aspecto ha sido Presidente de la Sociedad Europea de Micobacteriología, y Presidente de varios Congresos Internacionales.

Cádiz sufría una alta prevalencia de Tuberculosis. El dr Casal realizó su Tesis doctoral sobre las Resistencias de las Mycobacterias aisladas, lo que le dio una gran experiencia. El Dr Carlos Zurita era el Director del Patronato Nnal antituberculoso y ponía su empeño en la Erradicación. Contaba con la lista actualizada de todos los tuberculosos del país, y a tal fin procuraba la adicción al tratamiento, análogo al DOT (Tratamiento Directamente Observado).

Le argüimos ahora hacía falta que los fármacos utilizados en cada enfermo fueran los adecuados, y le mostramos las resistencias detectadas en la Tesis referida. Comprendió que era fundamental la creación de un *Laboratorio de Referencia* para detectar la Resistencias de las Mycobacterias. Se ubicó en nuestro Departamento de la Facultad de Medicina de la UAM, y pusimos al frente al Dr Casal, la Dirección Gral de Sanidad pagaba los gastos de los cultivos. Había también que tener las mayor caracterización de las cepas aisladas, y dado el contenido de lípidos y ácidos micólicos de la pared, enviamos a que se especializara en cromatografía gaseosa en el Instituto de la Grasa en Sevilla a Mary Garcia Franquesa, su padre era un excelente Prof de Química , tenía una adecuada formación. Así pudimos obtener los patrones de referencia por cromatografía gaseosa de las Mycobacterias conocidas.

En una muestra procedente de la caverna de un tuberculoso en Cadiz, observamos que su características metabólicas del cultivo, de *crecimiento rápido, escotocromógeno* y patrón cromatográfico era diferente, nos encontramos ante una especie nueva, en tal sentido enviamos el trabajo donde figuraba como primr firmante el Dr Casal a una Revista Nnal, lo rechazaron. Quizás podrían pensar como estos venidos de Cádiz, pueden encontrar una nueva especie!. Entonces como en la secuencia final del film Casablanca dijimos ante las dificultades locales:“¡Aún nos queda Paris!”. Efectivamente ambos habíamos estado en el Instituto Pasteur, trascribimos el trabajo en ingles , mandamos los cultivos al Centro de Referencia para Europa en Cardiff, el trabajo se publicó en R. *Tubercle* 1974, y figura en el catalogo de las especies microbianas del Bergey, con el nombre español, el de“*Mycobacterium gadium*”.

La tuberculosis, como nos ha magistralmente expuesto, sigue de actualidad, es de 20/100,000 habitantes. Los 6,000 casos anuales declarados, ocasionan unos 1,300 en Cataluña, unos 800 en Andalucía unos 770 en Madrid. El incremento sufrido proviene de los económicamente desfavorecidos, VIH, e Inmigrantes. De estos el 34 % proceden de Asia, el 33% de Africa, el 20% del Este de Europa, y resto de Latinoamérica.

Las cepas aisladas que son sensibles en unas pocas semanas dejan de ser contagiosas y el tratamiento puede completarse en 6 meses, pero si se encuentran resistencias *MDR (Mycob. Drug Resistance)*, puede durar el tratamiento 2 años y costar 100 veces mas. La resistencia puede ser a 2 fármacos de primera línea: Hidracida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol, las mas frecuentes a los dos primeros. La denominada Resistencia extensa *XDR* es a los de 1ª línea y a las Fluoquinolonas. Se han descrito en la UE unos 185,000 casos en 45 países. Los *XXDR* son extremadamente resistentes y los fármacos útiles son muy pocos.

En la resistencia a la Hidracida es útil la Piridomicina por su actividad sobre los ácidos micólicos. También son útiles la Oxifenbutazona, así como Moxifloxacino, Nitroimidazol, etc.

La revisión sobre los distintos métodos diagnósticos ha sido exhaustiva, sobre Fluorescencia con S 71%, E 95%, sobre el diagnóstico metabólico en medio liquido que acortan los tiempos, con C-14, o evitando radiaciones BACTEC, así como el desarrollo de la tecnología genética, la inmunocromatografía, las mezclas de especies y *Mycobacterias* exigentes, lo que abre horizontes tan novedosos como los que nos señala para el futuro. Muchas gracias por tan magnífica conferencia.

Prof. Piédrola Angulo

Quiero felicitar al Dr. Casal por su extraordinaria conferencia, hecho que no me extraña, debido a que es una autoridad mundial en *Mycobacterias*. Solo desearía hacer dos anotaciones a su exposición. Acaba de citar la necesidad de que las autoridades sanitarias se preocupen del grave problema de la extensión de la enfermedad tuberculosa en el momento actual y el creciente aumento de la resistencia a los tuberculostáticos. Recordará el Dr. Casal como hace años creamos el Centro de Referencia de *Mycobacterias* en su laboratorio de Córdoba, que posteriormente fue eliminado por otras autoridades autonómicas. La falta de sensibilidad de algunos sanitarios a problemas que desconocen continúa actualmente, pese a la gravedad de problemas

“clásicos” de enfermedades transmisibles, que no sólo desaparecen, sino que se agravan.

Por otra parte desearía saber, en su opinión, si junto con la presencia de casos de tuberculosis en personas cuidadores de niños y ancianos en España, procedentes de países centro y suramericanos, ha conllevado un mayor número de resistencias en dichas Mycobacterias.

Repito mi felicitación, por traer a la Academia un asunto de tanto interés y preocupación en el momento actual.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Como ha dicho el Prof. Piédrola, el Dr. Casal se ha convertido a lo largo de los años en un referente internacional en el campo de las micobacterias.

La TBC es una de las enfermedades que ha convivido más tiempo con el ser humano y que como se ha expresado claramente hoy sigue causando problemas epidemiológicos de magnitud mundial, especialmente en países pobres o en vías de desarrollo de tal forma que de los casi nueve millones de nuevos casos registrados en 2005 aproximadamente el 90% se dan en países pobres. En los países desarrollados el advenimiento de la pandemia por VIH vino a pensar en una nueva recrudesencia y sobre todo asistimos a la aparición de un número mucho mayor de enfermedad extrapulmonar.

Hoy Casal nos ha presentado una actualización veraz de todo el cuadro y destacaría el avance que supone la posibilidad de diagnósticos extraordinariamente rápidos respecto a los cultivos tradicionales. Los avances en terapias de segunda y tercera línea son también de gran interés.

La TBC es una enfermedad que afecta a todas las especialidades y por ello le hemos seguido todos con extraordinario interés. Muchas gracias Dr. Casal por sus enseñanzas.

Respecto al libro que hemos visto, que ha presentado el Prof. Tresguerres, lo he leído, y es un libro interesantísimo que viene a enriquecer la Biblioteca de la Academia. La Medicina estética tiene un componente profundamente humano porque se relaciona directamente con la imagen que tenemos de nosotros mismos, y es un libro completo, es un libro para recomendar porque tiene una gran solidez científica y aborda desde todos los puntos de vista conocidos en la actualidad el problema de la senescencia.

Muchas gracias, se levanta la Sesión.

XX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 6 DE NOVIEMBRE DE 2012

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

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS AL TRASPLANTE
CARDIACO

ALTERNATIVE TREATMENTS TO HEART TRASPLANT

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN BERRAZUETA FERNÁNDEZ

Académico de Número

EFEECTO RESIDUAL DE LOS ANTISEPTICOS Y SU
APLICACIÓN AL PROTOCOLO
“CERO INFECCIÓN DE LOCALIZACIÓN QUIRURGICA
(ILQ)”

RESIDUAL EFFECT OF ANTISEPTICS AND APPLICA-
TION TO ZERO SURGICAL SITE INFECTION (SSI)
PROTOCOL

Por el Ilmo. Sr. D. RAFAEL HERRUZO CABRERA

Académico Correspondiente

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS AL TRASPLANTE CARDIACO

ALTERNATIVE TREATMENTS TO HEART TRASPLANT

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ RAMÓN BERRAZUETA FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

A lo largo de los últimos 40 años la ICC ha presentado un avance notable en el tratamiento, tanto médico como con dispositivos eléctricos, revascularización percutánea, cirugía, y medidas de soporte circulatorio. Con ellas el Trasplante Cardíaco ha dejado de ser un tratamiento imprescindible y poco a poco las otras técnicas le han ido sustituyendo y conseguiran reducir su papel en el manejo final de la ICC.

Abstract

On the past 40 years it has been a significant advance in the Heart Failure treatment, both medical and electrical devices, percutaneous revascularization, surgery, and circulatory support. With them heart transplantation is no longer an essential treatment. Gradually the other techniques are limiting the role of heart transplantation in the final treatment of Heart Failure.

1.-INTRODUCCIÓN:

En 1967 se realizó el primer Trasplante Cardíaco (TC) por el Dr. Christian Barnard. En 1984 comienzan los trasplantes cardíacos (TCs) en España en el Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, la Clínica Universitaria de Navarra, la clínica Puerta de Hierro, y el Hospital Valdecilla en Santander.

A lo largo de estos años, se han realizado en el mundo unos 100.000 TCs, cerca de 6000 en España y 500 en Cantabria. El número

máximo ha sido de 350 TCs en España el año 2000, 39 en Valdecilla. Desde entonces los TCs ha ido disminuyendo hasta 250 casos anuales en España y hasta 10 casos en Valdecilla. ¿Porqué ha ocurrido esto?. Vamos a analizar lo que creemos que pueden ser sus causas.

En primer lugar han disminuido los accidentes de tráfico, la fuente principal de donantes, más del 50%, hasta 1998 en que aparece el Reglamento de Tránsito con la obligatoriedad del empleo del casco por parte de los conductores y pasajeros de motocicletas.

Los avances médicos en otros campos en los últimos 30 años han prolongado la vida de los pacientes con Insuficiencia Cardíaca. Analizaremos los distintos subgrupos de tratamientos.

2.-EL TRATAMIENTO MEDICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

En los años 80 el tratamiento médico de la ICC congestiva se limitaba al empleo de digital y diuréticos. A partir de los 80 se modifica tanto la prevención como el manejo de la ICC. Se controla la hipertensión arterial y se reduce con ello la incidencia de ICC en un 50%. Aparecen nuevos fármacos para la ICC. Estudios controlados demostraron que los IECAS, betabloqueantes y antagonistas de la Aldosterona mejoran la evolución, reduciendo la mortalidad y aumentando la supervivencia de la ICC (1).

3.-EL TRATAMIENTO QUIRURGICO REVASCULARIZADOR DE LA CARDIOPATIA ISQUEMICA CON DISFUNCION SISTOLICA VENTRICULAR IZQUIERDA

En los años 70 se inició la cirugía con pontaje aorto coronario en la cardiopatía isquémica. En los comienzos se excluía a los pacientes con deterioro contráctil importante. Series quirúrgicas recientes han mostrado que los pacientes con disfunción sistólica severa con FE por debajo de 35%, no tienen más mortalidad que la que se consigue con el tratamiento médico (2). Con los años, pacientes que antes no eran tributarios de cirugía son ahora intervenidos y aunque no tenga viabilidad el miocardio, estos pacientes mejoran su pronóstico con la cirugía.

4.-EL INTERVENCIONISMO PERCUTANEO CORONARIO:

En 1977 Andreas Gruntzig realizó la primera angioplastia percutánea. En nuestro país se realizan 60000 procedimientos al año mientras que la cirugía, se mantiene estable en 6000 casos anuales. El empleo de los stent farmacoactivos con doble antiagregación plaquetaria ha mejorado los resultados de esta técnica, reduciendo las tasas de reestenosis y trombosis intrastent. Actualmente los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda pueden ser tributarios de ACTP con Stent aunque la mortalidad aguda y a largo plazo es superior a los pacientes con función ventricular normal (3).

A pesar del indudable mayor número de pacientes tratados con intervencionismo coronario percutáneo frente al tratamiento quirúrgico, en cuanto a los resultados a largo plazo son controvertidos. La presencia de una coronariopatía severa y compleja, (índice SYNTAX elevado) identifica pacientes que tendrán mal resultado con el intervencionismo percutáneo y deberían ser tributarios del tratamiento quirúrgico (4).

5.-EL TRATAMIENTO REVASCULARIZADOR DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Desde finales de los años 70 se conoce el mecanismo trombótico del infarto agudo transmural y se inicia la recanalización precoz de la arteria responsable, con fibrinolíticos y más adelante con angioplastia primaria precoz. La reducción de la mortalidad pasa de ser superior al 35% al 5%, y con ello las complicaciones que acompañaban al mal pronóstico en la época pre-recanalización del infarto agudo. Realizar la apertura en las primeras seis horas tras el infarto reduce de forma significativa la extensión y complicaciones del infarto o Síndrome Coronario Agudo con Elevación del Segmento ST (5). Esta estrategia ha reducido y retrasado también el número de pacientes tributarios del TC.

6.-DISPOSITIVOS ELECTRICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA. DESFIBRILADOR IMPLANTABLE Y MARCAPASO TRICAMERAL

El 50 % de los pacientes con una IC avanzada fallecen por muerte súbita. En 1980 Mirowski desarrolló el Desfibrilador Automático Im-

plantable (DAI), que se ha mostrado la herramienta más eficaz en la prevención de la muerte súbita.

En 1996, en pacientes con un infarto previo y alto riesgo de muerte súbita en los primeros 18 meses, la implantación de un DAI demostró una reducción significativa (31%) de la mortalidad, mientras que ni betabloqueantes ni Amiodarona modificaron la mortalidad (6) que se mantiene un 34% más baja a los 8 años. En 1994, Cazeau et al. (7) publicaron que un paciente con miocardiopatía dilatada refractaria a tratamiento médico, mejoró clínica y hemodinámicamente tras la implantación de una terapia de resincronización con marcapasos (TRC). Estudios controlados en los últimos 10 años han demostrado que la TRC se asocia con una reducción de la mortalidad y morbilidad en pacientes con ICC severa, menos del 35% de FE, sintomática grado III y QRS ancho por bloqueo completo de rama izquierda. Lo que no ocurre en pacientes paucisintomáticos (8). Cuando se asocia la implantación de DAI, con TRC, mejoran la mortalidad, los síntomas y contractilidad incluso en pacientes menos sintomáticos (9). Estos tratamientos han reducido y retrasado la incorporación de pacientes a las listas de espera de TC.

7.-MEJORA EN EL MANEJO DE LAS LESIONES VALVULARES

A pesar de los avances en el tratamiento de la estenosis aórtica severa los pacientes con disfunción secundaria de ventrículo izquierdo (VI), son tributarios de recambio valvular aórtico y no de TC. En pacientes con alto riesgo quirúrgico de edad avanzada, se implanta una "Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)", que se inserta por vía transfemoral o vía transapical.

Tampoco los pacientes con insuficiencia aórtica severa, son tributarios de TC. En el caso de patologías agudas por rotura o desprendimiento valvular la mortalidad del recambio valvular puede ser muy elevada.

En la insuficiencia aórtica crónica tiene una evolución lenta, asintomática durante décadas, sin requerir ningún tratamiento, que llegado el momento será quirúrgico.

8.-LA INSUFICIENCIA MITRAL

La gran variedad etiopatogénica de la insuficiencia mitral hacen difíciles las indicaciones quirúrgicas en esta patología. Situaciones

como la insuficiencia mitral isquémica requieren en ocasiones solo una revascularización efectiva, en otras reparación de la válvula, con o sin revascularización asociada, y en algunos casos la única solución es el recambio valvular mitral. (10).

La insuficiencia mitral con disfunción sistólica ventricular izquierda severa, sigue siendo para algunos cardiólogos indicación de posible TC. Pero algunos son abordados con cirugía reparadora. Tres mecanismos explican la insuficiencia en esta situación: La progresiva esfericidad del VI que desplaza progresivamente hacia la punta y hacia afuera los músculos papilares separando más y más uno de otro. Esto aumenta la dilatación del anillo y empeora la insuficiencia. Retracción y anclaje de los velos mitrales, y disincronía mecánica y eléctrica de los músculos papilares. La TRC reduce la insuficiencia mitral funcional en estos pacientes (11).

Se han popularizado nuevas técnicas percutáneas para reducir la insuficiencia mitral. La técnica del clip mitral que sujeta los bordes libres de ambos velos valvulares es la que más popularidad está adquiriendo (12).

9.-LA CIRUGIA VENTRICULAR:

Se realizan dos técnicas quirúrgicas en los ventrículos izquierdos con disfunción sistólica por cardiopatía isquémica, principalmente tras el infarto de miocardio anterior y procedimientos de reducción del tamaño ventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada primaria. Los beneficios del tratamiento quirúrgico sobre la función ventricular han sido muy discutidos. En la miocardiopatía isquémica, la resección de una zona aneurismática con sutura lineal, y resección en los pacientes con dilatación y aquinesia isquémica (procedimiento de Dor) (13). Los resultados con la técnica de resección y parche circular endoventricular, mejora la función y la geometría ventricular, reduce la tensión de pared, y por tanto mejora también la postcarga VI. La cirugía debe completarse tratando de reparar si es necesario también la válvula mitral y los vasos coronarios, los tres componentes de la IC, la triple V de Buckberg: ventrículo, vasos y válvula (14).

En los casos de miocardiopatía dilatada primaria o de enfermedad de Chagas en situación de ICC refractaria y en pacientes que no tenían acceso a programa de TC (TC), en 1996 el Dr. Randas Batista describió un procedimiento quirúrgico para reducir el tamaño del VI con una

resección de una porción de la cara lateral del miocardio, ventriculectomía parcial, modificando la geometría y mejorando la función del VI (15). La cirugía reductora de la cavidad ventricular asociada a la de la insuficiencia mitral es una alternativa para pacientes sin posibilidad de TC. Los resultados de la técnica han sido dispares. En el estudio observacional de la Cleveland Clinic (16) sobre 1174 pacientes referidos para TC a lo largo de 5 años, solo un 36 % (418 pacientes) se incluyeron en lista de trasplante. De estos, el 18% del grupo total de pacientes referidos (217) fueron trasplantados. La supervivencia a los 3 años era similar (82%) en los grupos trasplantados y los que se sometieron a cirugía distinta del trasplante, salvo los pacientes (38, 19%) con ventriculectomía parcial izquierda, que fueron los pacientes con peor pronóstico a tres años (16 fallecidos, 42%).

10.-TERAPIA CON CELULAS MADRE PARA LA REPARACIÓN MIOCÁRDICA

La aplicación de las células madre en la cardiología intervencionista y en la cirugía cardíaca se ha desarrollado en los últimos 10 años para el tratamiento del infarto agudo de miocardio y la insuficiencia ventricular izquierda crónica. Dos situaciones completamente distintas, el infarto agudo con un alto nivel de citocinas proinflamatorias en la isquemia e ICC crónica con un proceso de remodelado completo pero habiendo cedido las reacciones inflamatorias.

Se han realizado numerosos estudios con distintas células y vías de administración, tanto en animales de experimentación como en humanos. Se han abierto unas grandes posibilidades de tratamiento con células madre, aunque todavía no se ha podido concretar qué pacientes serán los que puedan beneficiarse. Cuáles serán las células que acabarán siendo empleadas, por qué vía serán implantadas, como anidarán, sobrevivirán y se diferenciarán. Cuáles son todas las complicaciones que pueden presentarse. Cual el momento adecuado para implantarlas, parece que es conveniente una ventana entre cinco y treinta días tras el infarto. Cual será el marcador y la técnica de imagen que permita el mejor seguimiento de la implantación. ¿Debería combinarse una terapia génica junto al tratamiento con células madre?. (17). Otros problemas son legales, éticos y de financiación. La investigación sobre moléculas y genes está mejor regulada, la industria está interesada por lo que se encuentra financiación más fácil, la propiedad intelectual también es

más fácilmente protegida y respetada. Demasiadas incógnitas todavía, como para pensar que está próxima su aplicación clínica regular.

11.-ASISTENCIA CIRCULATORIA MECÁNICA

En situaciones críticas de ICC aguda o como puente al trasplante, se precisa mantener al paciente con unos dispositivos intra o extracorpóreos que conocemos como Asistencia Circulatoria Mecánica. Su finalidad consiste en sustituir temporal o permanentemente la función contráctil del VI, o de ambos ventrículos o permitir la oxigenación extracorpórea mientras esté comprometida en el paciente. El apoyo tiene como propósito que se recupere el corazón o la situación crítica en un plazo que permita que el corazón mejore su rendimiento o bien que se le pueda realizar un trasplante.

Vamos a señalar algunas de las características de estos dispositivos.

ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation)

La ECMO es un dispositivo que combina un sistema de bomba extracorpórea con un Oxigenador de Membrana también externo. La sangre venosa se extrae de la aurícula derecha, introduciendo la cánula por vía yugular derecha o vena femoral, se hace circular por medio de la bomba extracorpórea y se oxigena en el Oxigenador de Membrana, se calienta y se devuelve a la circulación sistémica, a la aorta, a través de la carótida derecha, ECMO veno arterial.

La ECMO puede emplearse como complemento de la resucitación cardiopulmonar (RCP) en pacientes en los que la recuperación de la circulación espontánea no puede alcanzarse por las maniobras convencionales de RCP. La ECMO aumenta la tasa de éxito de la desfibrilación. El ensayo *Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK)* trial confirmó la conveniencia de la revascularización percutánea precoz en las PCR refractarias. (18).

Balón de Contrapulsación Intraaórtico

Es la técnica mecánica más extendida para mantener una hemodinámica eficaz en situaciones de shock o fallo circulatorio. El catéter

de contrapulsación intraaórtico se inserta por vía transfermoral y se posiciona en aorta descendente. El balón se infla durante la diástole y se deshincha durante la sístole, El inflado diastólico mejora la perfusión miocárdica, por el aumento de la presión diastólica aórtica, y el desinflado diastólico favorece el vaciamiento del VI, por reducción de la postcarga, reduciendo el trabajo cardíaco, y mejorando la perfusión periférica. Aumenta entre el 10 y 40% del gasto cardíaco.

Se implanta en situaciones como la angina inestable refractaria al tratamiento farmacológico, como apoyo a situaciones críticas tras la angioplastia, en complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio, en Arritmias ventriculares graves refractarias al tratamiento farmacológico, en la ICC izquierda refractaria al tratamiento farmacológico y en cualquier situación de shock cardiogénico.

Sin embargo alguna de estas situaciones deben ser cuestionadas, en prácticamente todas las indicaciones las evidencias se basan en registros y no en ensayos controlados, aleatorizados. Los metaanálisis parecen deducir que el BCIAo reduce la mortalidad. En un estudio reciente en shock cardiogénico, el (IABP-SHOCK) trial (19) se randomizaron 600 pacientes a tratamiento con BCIAO o tratamiento convencional. La mortalidad al mes era igual en ambos grupos ($P=0.69$). En otros ensayos también controlados se ha comprobado que frente a los controles, en pacientes con infartos anteriores extensos sin shock cardiogénico la inserción de un BCIAO antes de la ACTP, en comparación con el tratamiento control (sin balón intraaórtico), no redujo el tamaño del infarto (20). Estos y otros ensayos cuestionan la utilidad de esta medida tan extendida, y más aún, el empleo de técnicas consideradas irremplazables sin haber sido sometidas a estudios controlados.

Dispositivos Implantables de Asistencia Ventricular (DAV)

Se han desarrollado numerosos DAV como medidas de soporte circulatorio hasta el TC o sustitución total del corazón como una alternativa al mismo. Los DAV pueden ser implantados en el interior del cuerpo (AV implantable o intracorpórea) o colocados desde el exterior del organismo (AV extracorpórea). Los DAV pueden ser también pulsátiles o de flujo continuo, unventriculares y biventriculares.

El DAV izquierdo unicameral recoge la sangre en aurícula izquierda y la envía a la cánula colocada en aorta, con lo que excluye y ayuda a recuperar al VI. El VAD bicameral precisa de dos bombas, una para

cada ventrículo, cuando lo que se precisa es excluir o dejar en reposo a ambos ventrículos.

Los DAV son útiles en pacientes que requieren recuperar la función ventricular permaneciendo este en reposo temporalmente. También en pacientes con infarto de miocardio, miocarditis aguda, o estadios finales de enfermedades cardíacas en las que no se recuperará la función ventricular; en ellos se emplea el DAV como puente al trasplante o como sustituto permanente como corazón artificial (21). La miniaturización de estos dispositivos ha permitido su implante sin restringir la movilidad de los pacientes incluso que se reintegren a su trabajo.

DAV temporales

EL Impella 2.5, es un dispositivo de apoyo circulatorio percutáneo, una bomba de flujo sanguíneo rotatorio continuo, no pulsátil, que se inserta vía arteria femoral y de manera retrógrada se coloca en VI. La bomba aspira la sangre de VI, proporciona un flujo no pulsátil de sangre hacia aorta de hasta 2,5 L / min a su velocidad de rotación máxima de 51000 rpm. Esto aumenta el gasto cardíaco y reduce el trabajo y el consumo de oxígeno miocárdico y la presión capilar pulmonar. Mejora la perfusión coronaria y del resto de los órganos sistémicos.

El empleo del Impella 2.5 frente al BCIAo en el estudio PROTECT II en pacientes sometidos a revascularización percutánea de alto riesgo (tronco común de coronaria izquierda o tres vasos con mala FE) (22) no mostró diferencias en las complicaciones entre los grupos a 30 días mientras que existe tendencia a la mejoría a los 90 días en el grupo Impella.

Los DAV son útiles en niños, en IC refractaria. El implante de un Excor Pediatric VAD (23) aumentó la tasa de supervivencia al explantar el dispositivo (por recuperación o trasplante) frente al ECMO.

DAV Permanentes

Los DAV permanentes o corazones artificiales sustituyen el corazón completo de forma permanente. La primera implantación de un corazón artificial se realizó en 1980 (Jarvik-7-100) por DeVries et al. (24). Las complicaciones tromboembólicas y las infecciones interrumpieron los

implantes en 1991, hasta que en 1994 la FDA aprobó el empleo de los DAV con fuente de energía exterior, como puente al trasplante.

En pacientes no elegibles para trasplante el estudio REMACHT (25) demostró que el tratamiento con un DAV pulsátil permanente mejoraba al año, la supervivencia, la capacidad funcional y la calidad de vida frente al tratamiento médico.

El corazón artificial total temporal SynCardia fue el primer corazón artificial total aprobado por la FDA en 2004 tras 10 años de estudios clínicos (26). Se empleó como puente a trasplante en 81 pts frente a 35 controles. 79 % sobrevivieron al trasplante, y un 70% estaban vivos un año más tarde.

Se ha comparado también la sustitución total con dispositivos con flujo continuo o flujo pulsátil (27). Los pacientes con dispositivos de flujo continuo alcanzan unas tasas superiores de supervivencia a los 2 años.

En conclusión, a lo largo de los últimos 40 años el manejo de la ICC ha presentado un avance notable en las distintas áreas de tratamiento de las que trata esta escueta revisión. Todas ellas han hecho que el TC haya dejado de ser un tratamiento imprescindible y poco a poco otras técnicas han ido sustituyendo y conseguiran reducir su papel en el manejo final de la ICC.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-BERRAZUETA JR. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica en el año 2006. Anales Real Academia Nacional de Medicina. Instituto de España. 2006; CXXIII: 617-630.
- 2.-VELAZQUEZ EJ, LEE KL, DEJA MA, JAIN A, SOPKO G, MARCHENKO A et al for the STICH Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction. N Engl J Med 2011; 364: 1607-16
- 3.-ASLAM F, BLANKENSHIP JC. Coronary artery stenting in patients with severe left ventricular dysfunction. J Invasive Cardiol. 2005; 17: 656-8
- 4.-SINGH AK. Percutaneous coronary intervention vs coronary artery bypass grafting in the management of chronic stable angina: A critical appraisal. J Cardiovasc Dis Res 2010; 1: 54-8.
- 5.-BERRAZUETA JR. Los síndromes coronarios agudos. Diferencias clínicas y terapéuticas. Anales Real Academia Nacional de Medicina. Instituto de España. 2010; CXXVII: 533-144.
- 6.-MOSS AJ, HALL J, CANNON DS, et al For the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Engl J Med 1996; 335: 1933-40.

- 7.-CAZEAU S, RITTER P, BAKDACH S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974–1979.
- 8.-LINDE C, ABRAHAM WT, GOLD MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834–1843.
- 9.-MOSS AJ, HALL WJ, CANNOM DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329–1338.
- 10.-MANTOVANI V, MARISCALCO G, LEVA C, et al. Long-term results of the surgical treatment of chronic ischemic mitral regurgitation: comparison of repair and prosthetic replacement. *J Heart Valve Dis.* 2004; 13: 421–428.
- 11.-BREITHARDT OA, STELLBRINK C, HERBOTS L, CLAUS P, SINHA AM, BIJNENS B, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 486-94.
- 12.-FELDMAN T, KAR S, RINALDI M, et al. Everest investigators. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 686-94
- 13.-DOR V, SAAB M, COSTE P, KORNASZEWSKA M, MONTIGLIO F. Left ventricular aneurysm: a new surgical approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37: 11–19
- 14.-Buckberg G. Left ventricular reconstruction for dilated ischaemic cardiomyopathy: Biology, registry, randomisation and credibility. *Eur J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 30: 753–761).
- 15.-BATISTA RJV, SANTOS JLV, TAKESHITA N, et al. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg* 1996; 11: 96-97.
- 16.-MAHON NG, O'NEILL JO, YOUNG JB, et al. Contemporary outcomes of out-patients referred for cardiac transplantation evaluation to a tertiary heart failure center: impact of surgical alternatives. *J Card Fail.* 2004; 10: 273-8.
- 17.-DIMMELER S, ZEIHNER AM, SCHNEIDER MD. Unchain my heart: the scientific foundations of cardiac repair. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 572–583.
- 18.-HOCHMAN JS, SLEEPER LA, WEBB JG, et al. the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999; 341: 625–634.
- 19.-THIELE H., ZEYMER U., NEUMANN F.-J., et al. for the IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287-1296.
- 20.-PATEL MR, SMALLING RW, THIELE H, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1329-37.
- 21.-PENNINGTON DG, McBRIDE LR, PEIGH PS, MILLER LW, SWARTZ MT. Eight years' experience with bridging to cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 472-80.
- 22.-O'NEILL WW, KLEIMAN NS, MOSES J, et al. A Prospective, Randomized Clinical Trial of Hemodynamic Support With Impella 2.5 Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Patients Undergoing High-Risk Percutaneous Coronary Intervention. The PROTECT II Study. *Circulation.* 2012; 126: 1717-1727.

- 23.-FRASER C.D., JAQUISS R.D.B., ROSENTHAL D.N., et al. Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *N Engl J Med* 2012; 367: 532-41.
- 24.-DEVRIES WC, ANDERSON JL, JOYCE LD, et al. Clinical use of the total artificial heart. *N Engl J Med* 1984; 310: 273-8.
- 25.-ROSE E.A., GELIJNS A.C., MOSKOWITZ A.J., et al.. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure *N Engl J Med* 2001; 345: 1435.
- 26.-COPELAND JG, SMITH RG, ARABIA FA, et al. for the CardioWest Total Artificial Heart Investigators. Cardiac Replacement with a Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation. *N Engl J Med* 2004; 351: 859-867.
- 27.-SLAUGHTER MS, ROGERS JG, MILANO CA, et al., for the HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241-51.

INTERVENCIÓN DEL PROF. SEOANE PRADO

El mérito de decir tanto en tan poco tiempo lleva inevitablemente a despertar algunas preguntas de interés. En primer lugar, respecto a los dispositivos electrónicos, y dado que de las arritmias puede resultar la fibrilación, ¿Cómo se combinan las acciones de marcapasos y desfibrilación?

En cuanto a tratamientos farmacológicos y beta-bloqueantes, cabe esperar que los descubrimientos de los dos médicos, Lefkowitz y Kobika, premiados con el Nobel de Química 2012, sobre la estructura y acción de los receptores beta-adrenérgicos y otros GPCR abra excelentes perspectivas para que químicos y farmacólogos ofrezcan espectaculares avances en los próximos tiempos.

EFFECTO RESIDUAL DE LOS ANTISEPTICOS Y SU
APLICACIÓN AL PROTOCOLO
“CERO INFECCIÓN DE LOCALIZACIÓN QUIRURGICA
(ILQ)”

RESIDUAL EFFECT OF ANTISEPTICS AND APPLICA-
TION TO ZERO SURGICAL SITE INFECTION (SSI)
PROTOCOL

Por el Ilmo. Sr. D. RAFAEL HERRUZO CABRERA

Académico Correspondiente

Resumen

La ILQ depende de factores intrínsecos, poco modificables aunque nos sirven de indicadores de riesgo, y factores extrínsecos, en los que podemos influir. Dentro de estos hay algunos agrupados en un “bundle” como son corte del vello con máquina, antibioprofilaxis, evitar la hipotermia del enfermo y mantener sus niveles de glucemia <200 mg/dL. Además hay que tener en cuenta factores como la antisepsia del enfermo y del equipo quirúrgico, valorando no solo la eficacia inmediata sino también la residual como hemos hecho, desarrollando métodos in vitro e in vivo.

La infección de localización quirúrgica (ILQ) es una de las infecciones hospitalarias más frecuentes. Su frecuencia está cambiando a lo largo del tiempo, con un descenso de la ILQ superficial y está aumentado la profunda y la de órgano/espacio (estudio EPINE ¹). Para intentar controlar su frecuencia debemos comprender que la ILQ se debe a diversos factores, algunos de los cuales son característicos del enfermo y no podemos actuar sobre ellos y otros, en cambio, se deben al tipo de intervención, entorno, etc sobre los que podemos actuar en mayor o menor medida como estancia previa a la intervención, control de infecciones al ingreso en el hospital, técnica quirúrgica, etc. Algunos de estos factores están asociados en un “bundle”

es decir, factores que juntos explican de la ILQ mucho más que la suma de cada uno de ellos, por lo que si intervenimos sobre todos, lograremos un descenso mucho mayor de esa infección. La IHI² ha resumido a 4 de estos con el acrónimo CATS. Este acrónimo consta de las iniciales en inglés de “corte”, “antibióticos”, “temperatura” y “glucosa”, indicando que si el corte del vello se hace con maquinilla en lugar de rasurado, se administra profilaxis antibiótica poco antes de la intervención (con tendencia a la monodosis, excepto en algunos casos como intervenciones de más de 4 horas, gran sangrado o hemodilución, o en ciertas intervenciones como cirugía cardíaca, etc), además se controla que el enfermo no sufra hipotermia durante la intervención (sobre todo en cirugía colorrectal) o que la glucosa no pase de 200 mg/dL, se puede reducir mucho la ILQ. Pero en este acrónimo no se habla nada de la antisepsia del enfermo o del equipo quirúrgico. Sin embargo ese es un factor importante que debe ser recordado y realizado con la mayor eficacia posible, ya que si no, las posibilidades de contaminación del campo quirúrgico aumentan mucho, y la ILQ también.

1) **Antisepsia del equipo quirúrgico:** desde el siglo XIX se realiza con rigor científico, pero a los antisépticos mas habituales como son povidona iodada y clorhexidina, que requerían un cepillado intenso de la superficie de manos y antebrazos, se han unido compuestos basados en alcohol (a veces con sustancias que dejan acción residual de la que carece el alcohol) que están dando mejores resultados que estas dos sustancias clásicas. En el año 2000 publicamos en *Journal of Surgical Research* ³ un trabajo realizado tanto en voluntarios como en equipos quirúrgicos que estaban realizando intervenciones de Cirugía Plástica. Los voluntarios se lavaban las manos y se tomaba muestra de la microbiota de ambas manos. Después realizaban la antisepsia quirúrgica de forma tradicional con povidona iodada, se secaban y se tomaban muestras de manos en el momento inicial, se ponían guantes y a la hora volvían y se quitaban el guante de la mano derecha. Tomábamos muestras de su microbiota. A las tres horas volvían de nuevo y se recogía microbiota de la segunda mano. Así teníamos 4 muestras de cada voluntario y podíamos comparar el número de microorganismos antes del lavado quirúrgico, inmediatamente después, a la hora y a las tres horas de dicho lavado, valorando si había recuperación de la microbiota bajo el guante. A la semana siguiente se hacía lo mismo con clorhexidina y la otra semana, con una solución alcohólica que llevaba una mezcla de yodo

y amonios cuaternarios. La povidona reducía la microbiota tras el lavado quirúrgico pero se recuperaba pronto bajo el guante e incluso, a las tres horas, se tenían mas microorganismos que antes de la intervención. Esta recuperación era menor con clorhexidina y nula con la solución alcohólica. Al estudiar a los cirujanos, solo podíamos conseguir 3 tomas, antes del lavado, después y al quitarse los dos guantes al terminar la intervención. Se reprodujeron los resultados obtenidos en los estudiantes. Así se veía que, al contrario de las ideas preponderantes, clorhexidina era mejor que povidona y, a su vez, la solución alcohólica superaba a las dos. Pero no se incorporó esta técnica en nuestros cirujanos. A los 8 años, la Cochrane hizo un metaanálisis ⁴ sobre la antisepsia quirúrgica, incluyendo este trabajo en su revisión. Concluyen que clorhexidina es mejor que povidona pero no se atreven a decir nada de las soluciones alcohólicas, dado que nuestro trabajo era el único que comparaba los tres a la vez, y termina diciendo que las soluciones alcohólicas pueden ser tan eficaces como clorhexidina. Al año siguiente la OMS acepta las soluciones alcohólicas como primera elección en antisepsia quirúrgica dado que tienen mayor efecto residual y por ello se controla mejor la microbiota bajo el guante, además, no se necesita cepillado y se protege mejor la piel del equipo quirúrgico.

Una vez aceptado esto hemos de elegir adecuadamente la solución alcohólica propuesta a nuestros cirujanos. Para ello podemos seguir la norma europea 12791. En ella se compara la eficacia inicial y la residual (a las 3 horas) de la solución alcohólica "X" con el alcohol mas eficaz, el n-propanol de 60°. Para superar esta norma, la solución "X" no debe ser significativamente inferior al n-propanol en el momento inicial, pero si reivindica efecto a las 3 horas, debe ser significativamente superior al alcohol de referencia, con $p < 0,01$. Sin embargo, creo que esta norma debe ser solo una base de la que partir. En un trabajo en nuestra Revista de Medicina Preventiva⁵, justifico con ejemplos estadísticos, que la elección debería recaer en una solución que fuese mejor que el n-propanol no solo a las 3 horas sino también en el momento inicial. Realizando esta misma norma (EN 12791) con clorhexidina, Rotter en 2006 ⁶, en un estudio multicéntrico, encuentra que tanto n-propanol como otros alcoholes (isopropanol 70° y etanol 85°), son mas eficaces que clorhexidina jabonosa 4%, lo que también es un apoyo a la indicación de las soluciones alcohólicas en lugar de clorhexidina (y, recordemos, esta es mejor que povidona iodada).

En conclusión, para la antisepsia del equipo quirúrgico se deben utilizar soluciones alcohólicas que cumplan la EN 12791 y que además tengan efecto residual a las 3 horas (y a ser posible, que sean superiores al n-propanol en el momento inicial) aplicándolas, sin lavado previo ni cepillado, en las manos y antebrazos, dejándolas secar espontáneamente y volviendo a aplicarlas hasta completar 3 minutos. Se espera un par de minutos de autosecado y se colocan los guantes. Si la intervención durase mas de 3 horas, lo correcto sería quitarse los guantes y volverse a aplicar la solución alcohólica una vez, dejar secar y ponerse otros guantes. Aunque llevan emolientes y protegen mas la piel que clorhexidina o povidona, al terminar las intervenciones de ese día, se debería aplicar una crema que restaure la capa lipídica de la piel.

Con esta técnica, se reduce el riesgo de trasmisión de la microbiota del equipo quirúrgico al enfermo durante la intervención, ya que los guantes pueden romperse hasta en 1/6 de las ocasiones... pero ¿no será mas importante aún, realizar una buena antisepsia de la piel del enfermo, ya que el paciente está en contacto con su microbiota no en una de cada 6 ocasiones sino en el 100% de los casos?

2) **antisepsia del enfermo:**

Lo primero a plantear es si debemos indicar una ducha del enfermo previamente a la intervención con antisépticos o no. La Cochrane hace tres revisiones ⁷⁻⁹ en los años 2005, 2007 y 2009 y, con mas de 10000 pacientes, concluye que no es necesario un lavado antiséptico, pero, si hay que duchar/bañar al enfermo (es lógico, ya que arrastra materia orgánica y permite que el antiséptico que se aplique en quirófano actúe mejor). Como excepción parcial a lo anterior, Bode ¹⁰, demuestra en 2010 que en portadores de S aureus, el baño diario con clorhexidina jabonosa 4% y aplicación de mupirocina nasal (ambos durante 5 días) reduce la ILQ.

Pero si estudiamos el efecto residual de clorhexidina jabonosa (con el test que después se comentará) comprobamos frente al jabón habitual un cierto poder residual. ¿Por qué no se traduce en menor ILQ? Quizá la respuesta nos la den trabajos como el de Edmiston en 2008 ¹¹ que demuestra, en voluntarios, que tras el lavado con clorhexidina jabonosa 4%, las ppm sobre la piel son escasas, mientras que la aplicación de solo 2% de clorhexidina acuosa consigue incluso más de 1000 ppm. La explicación es tan sencilla como que la clorhexidina jabonosa requiere aclarado y la acuosa no, conservándose la clorhexidina sobre la piel. Además, estas ppm se mantienen unas horas sobre la piel, por

lo que esta antisepsia con clorhexidina 2% se puede realizar en la habitación del enfermo el día de la intervención y luego se aplica la antisepsia clásica en el quirófano. Esto se ha demostrado que reduce la ILQ en cesáreas y ortopedia ¹²⁻¹⁴.

Pero ¿cuál es la mejor antisepsia que se puede realizar en quirófano? En 2010 Darouiche en NEJM ¹⁵ compara, en un ensayo clínico, la antisepsia quirúrgica con povidona iodada y la obtenida con clorhexidina alcoholica 2% (aplicada con un instrumento que contiene 26 ml para superficies 33 x 33 cm). La ILQ se reduce casi a la mitad con clorhexidina, tanto en cirugía limpia como limpia-contaminada o contaminada. Pero en 2011, un metaanálisis indica que otros trabajos realizados con clorhexidina alcoholica 2% no superan a povidona. La explicación quizá sea que lo importante no es “qué” se aplica sino “cómo” se aplica.

Esto se aclara en nuestro experimento sobre el efecto residual.

Metodo “in vivo” para valorar la eficacia residual de los antisépticos:

-impregnación (1, 3 o 6 veces) con un antiséptico del dorso de la segunda falange de los dedos de la mano (excepto el pulgar) de 6 voluntarios

-dejar secar y marchar a las ocupaciones habituales 6 h, procurando rozar lo menos posible la zona impregnada y no mojarla

-aplicar la zona estudiada, durante 1 minuto, a una placa de cultivo contaminada (15 minutos antes) con 6 log₁₀ de ufc E coli ATCC,

-dejar secar al aire 2 min y después, aplicar la zona de estudio en una placa de cultivo estéril

-incubar y valorar tras 24-48h los microorganismos que están en la “huella” dejada en la primera placa, así como los que han sobrevivido sobre la piel y han podido ser “descargados” en la segunda placa.

Control, igual que lo anterior, pero se aplica agua estéril en lugar de antiséptico en las manos.

Resultados: El control apenas deja una huella en la placa contaminada y permite trasportar mas de 500 ufc a las placas de descarga. Las soluciones alcohólicas compuestas de solo alcoholes o bien estos mas tensoactivos, dejan huellas algo mayores, pero en las descargas, pueden ir hasta 200 ufc. Pero si la solución alcohólica lleva 2% de clorhexidina o se trata de clorhexidina acuosa 5%, destruyen completamente los microorganismos que estaban en la zona donde se posaron los dedos y además, no trasportan contaminación a las placas estériles. Es decir, a las 6 horas, la piel conserva una eficacia antiséptica que permite destruir 6 log de una enterobacteria que la contaminase, por

lo que no trasmite microorganismos a otras zonas con las que esa piel contactase posteriormente.

Podemos complicar el anterior experimento con las siguientes modificaciones:

- reducir a 0 el tiempo entre “impregnación y descarga” vs 2’
- 10 contactos en superficie estéril, para producir pérdida de anti-séptico
- arrastre con compresa humedecida en agua estéril
- estos dos últimos, juntos

Resultados: Clorhexidina acuosa 5% sigue siendo eficaz en estas condiciones, mientras que clorhexidina 2% en alcohol, bien, hecha en laboratorio, o las comercializadas en España, comienzan a perder eficacia (“huellas y descarga” con microorganismos)

Incluso en descarga en el tiempo 0, clorhexidina acuosa al 5% no deja ningún microorganismo: Destrucción de 1000000 E coli en el minuto en el que la piel estaba contaminándose... pero todo esto se elimina con solo aclarar cada mano con medio litro de agua. Así podemos explicarnos por qué en el experimento de Edmiston, clorhexidina 4% jabonosa que necesitaba aclarado, solo deja un leve efecto residual, mientras que clorhexidina 2% sin aclarar lo mantiene. También nos dice nuestro experimento que a las 6 horas, las soluciones alcohólicas no se diferencian entre sí por el efecto de los alcoholes sino por la cantidad de clorhexidina, por lo que al incrementar esta , mejoramos el efecto residual, aunque esto solo se ve cuando hacemos mas exigente el experimento.

En paralelo al anterior experimento en voluntarios se hizo una determinación por el método microbiológico, de la cantidad de clorhexidina que quedaba como efecto residual, al aplicar distintas concentraciones de ésta (0,5%, 2%, 5%), encontrándose lo mismo que en el experimento anterior, un aumento de eficacia con el número de aplicaciones y con la concentración de clorhexidina del producto utilizado. In vitro, el efecto residual se puede apreciar que dura incluso mas de 24 horas.

En definitiva, si aplicamos varias veces una solución de clorhexidina del 2% o superior, sobre la piel podremos obtener un enorme efecto residual, que permanece un mínimo de 6 horas y que permitiría que esa piel, al contactar con una zona contaminada, no solo no se contaminase sino que destruiría esa contaminación y evitaría que fuese transportada a zonas adyacentes. Pensemos las enormes repercusiones que podría tener este hecho en una intervención quirúrgica: la piel

con varias capas de clorhexidina puede resistir la contaminación que le llegue durante la intervención. Esto, sin duda, reducirá el riesgo de infección de herida quirúrgica.

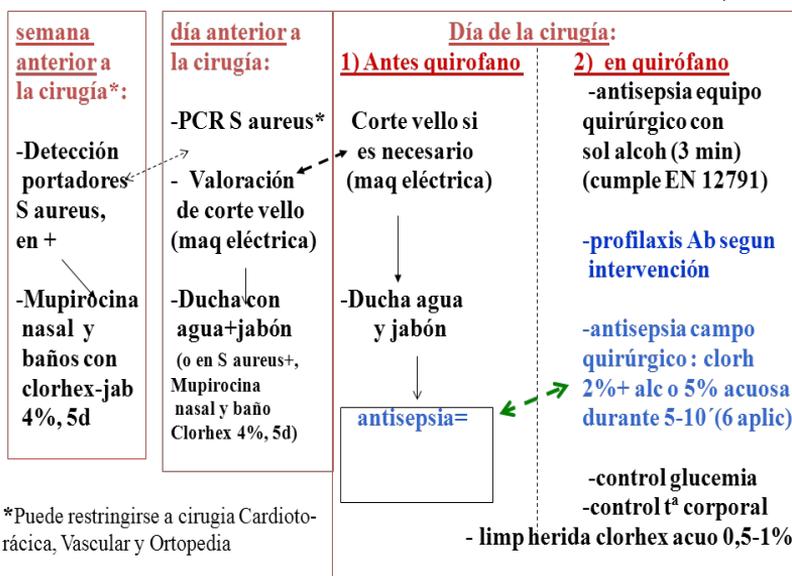
Apoyando esta tesis están los trabajos anteriormente comentados¹²⁻¹⁴ en los cuales se demostró, en cirugía ginecológica y traumatológica, que hay una reducción de la ILQ al aplicar 2 veces clorhexidina 2% en alcohol sobre la piel del enfermo, antes de bajar al quirófano.

Por último, en un metaanálisis del 2010 publicado en British Journal of Surgery¹⁶, se describe que aplicar povidona iodada sobre la piel de la herida, para limpiarla tras la intervención, es mejor que agua destilada o suero salino, a pesar de tener poco efecto residual y poder alterar la cicatrización. Pero ¿no sería mejor limpiar la herida con clorhexidina acuosa al 0,5%, que altera menos la cicatrización y deja algo de efecto residual? Además este efecto se sumaría al que todavía quedase de la antisepsia quirúrgica.

En conclusión, en la tabla 1 propongo un esquema de prevención de la ILQ actuando sobre varios factores junto con esta antisepsia incrementada del campo quirúrgico.

Conclusión: Propuesta de protocolo

Auditoria de todo el proceso



REFERENCIAS:

1. Grupo de trabajo Proyecto EPINE. Estudio de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Estudio años 1991-2005. Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria. Madrid, 2010.
2. Surgical Site Infection Prevention Bundle. HPSinfectioncontrol@hps.scot.nhs.uk
3. 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.
4. TANNER J, WOODINGS D, MONCASTER K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection (Review). *The Cochrane Library* 2008 issue 4.
5. HERRUZO R y Grupo de Desinfectantes de la SEMPSPH. Protocolo para elegir las mejores soluciones alcohólicas de uso en antisepsia quirúrgica del personal sanitario. Regla del "efecto neto +0,6" a partir de informes de la EN 12791. *Medicina Preventiva* 2008; 14: 28-33.
6. ROTTER M, KUNDI M, SUCHOMEL M et al. Reproducibility and workability of the European Test Standard EN 12791 regarding the effectiveness of surgical hand antiseptics: A randomized, multicenter trial. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 937-.
7. WEBSTER J, OSBORNE S. Preoperative bathing or showering with skin antisepsis to reduce surgical site infection (Review). *The Cochrane Library* 2005.
8. WEBSTER J, OSBORNE S. Preoperative bathing or showering with skin antisepsis to prevent surgical site infection (Systematic review). *The Cochrane Library* 2007.
9. WEBSTER J, OSBORNE S. Preoperative bathing or showering with skin antisepsis to reduce surgical site infection (protocol). *The Cochrane Library* 2009
10. BODE LGM, KLUYTMANS JAJW, WERTHEIM HFL et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 2010; 362: 9-17.
11. EDMISTON CE JR, KREPEL CJ, SEABROOK GR, LEWIS BD, BROWN KR, TOWNE JB. Preoperative shower revisited: can high topical antiseptic level be achieved od the skin surface before surgical admission? *J Am Coll Surg* 2008; 207: 233-239.
12. RAUK FN. Educational intervention , revised instrument sterilization methods and comprehensive preoperative skin preparation protocol reduce cesarean section surgical site infections *A J Infect Control* 2010; 38: 319-323.
13. ZYWIEL MG, DALEY JA, DELANOIS RE, NAZIRI Q, JOHNSON AJ, MONT MA. Advance preoperative chlorhexidine reduces the incidence of surgical site infections in knee arthroplasty. *Intern Orthop*. 2011; 35: 1001-1006
14. KARKI S, CHENG AC. Impact of non-rinse skin cleansing with chlorhexidine gluconate on prevention of healthcare-associated infections and colonization with multi-resistant organisms: a systematic review. *J Hosp Infect* 2012; 82: 71-84.

15. DAROUICHE RO, WALL MJ, ITANI KM, OTTERSON MF, WEBB AL, CARRICK MM et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. N Engl J Med 2010; 362: 18-26.
16. FOURNEL I, TIV M, SOULIAS M, HUA C, ASTRUC K, AHO GLÉLÉ LS. Meta-analysis of intraoperative povidone-iodine application to prevent surgical-site infection. Br J Surg 2010; 97: 1603-1613.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por su excelente comunicación sobre un tema que domina plenamente, desde su Tesis realizada sobre el uso de desinfectantes en el hospital, se ha convertido en una gran utilidad y es referente en nuestro país y fuera de él, sobre el adecuado manejo de los Biocidas.

Podemos tener en cuenta de la magnitud del problema escritas en la U.E al considerar que de las 380,000 Infecciones Nosocomiales IN, han ocasionado 25,000 muertes. En nuestro país según el EPINE las IN han bajado a 7,11% en CUI el 30%, y las infecciones de Localización quirúrgica vienen a ser de ¼ a 1/5.

Es muy importante considerar como ha hecho los Factores de Riesgo y las medidas de Prevención, como las infecciones previas, , tipo de Cirugía, ,urgencias, uso de Antibióticos, (la DDD es de 20/1,000 habitantes), Precauciones OSHA (Occupational Safety Health Admon) etc. Hay que tener en cuenta las Directivas emanadas de la UE como la 98/8 la de los Comités Científicos de Registros Sanitarios CCRSERI, incorporadas a las Legislación Ordenanzas 1054/2002, del Ministerio de Sanidad 2007.

Al considerar el problema de las *Resistencias*, podemos tener en cuenta lo acaecido con los Antibióticos, aunque se trata de elementos químicos diversos, .para usarlos adecuadamente. Se han descrito *Mecanismos intrínsecos*: como la *impermeabilidad* al disminuir la entrada, como en los Gram – al Triclosan, las *bombas de eflujo*, y la *inactivación* p.e a la Clorhexidina . *Los adquiridos*: la *inactivación* al Formaldehído, *de blanco insensible*, por modificación de las proteínas diana, o *de sobreproducción en el blanco* análogo a la Resistencia a las Fluoquinolonas.

Es importante la Vigilancia basada en el Laboratorio, como ha acaecido con los estafilococos meticilinresistentes SAMR, o los enterococos resistentes a la Vancomicina. Bacterias causantes de biofilm que permiten sobrevivir y replicarse (*fitness*). Hay que destacar las experiencias descritas con la Clorhexidina al 4%, La Povidona Iodada,

y los alcoholes como el propanol de 60°, los paños impregnados con los mismos etc., y demás mecanismos de Bioseguridad. Ha sido pues una conferencia que recoge su gran autoridad y experiencia en un tema de gran trascendencia al manejar adecuadamente estos elementos en el Control de la IN. Muchas gracias.

Prof. Seoane Prado

Su conferencia, tan importante como interesante, me sugiere algunas cuestiones de trascendencia práctica. ¿Es posible que el mayor efecto residual de la clorhexidina, cuando se aplica en paños y no en ducha, esté relacionada con una mejor penetración en la epidermis que resulte en una mayor permanencia?

Por otra parte, ¿a que cabría atribuir el excelente resultado de las soluciones alcohólicas, y en particular la mejor acción del propanol, una molécula de tres carbonos, respecto a etanol?

Por último ¿como correlaciona la mayor o menor acción de los fagocitos en función de la normotermia tisular local, y también sistémica, del paciente?

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

El estudio del Dr. Herruzo tiene gran importancia porque se cuantifican, es decir se reducen a términos científicos el valor de la antisepsia.

La superioridad de la clorhexidina sobre los derivados yodados ha quedado bien establecida en su estudio, de la misma forma que la limpieza de la técnica quirúrgica, con lo que no podemos sino estar de acuerdo todos los cirujanos. Los datos que se han aportado en esta conferencia parecen lo suficientemente sólidos para que contribuyan al cambio de determinados hábitos de limpieza de campos quirúrgicos que hoy parecen bien establecidos.

La conferencia de Berrazueta ha sido el objeto de múltiples comentarios y ha suscitado un gran interés porque ha tocado un tema central de la medicina, como es el de la insuficiencia cardiaca, se trata de un tema que será el objeto de un curso de actualización que próximamente dirigirá el propio Berrazueta y que estoy seguro que tendrá el mismo éxito que su conferencia de hoy

Nada más muchas gracias. Se levanta la Sesión.

XXI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 20 DE NOVIEMBRE DE 2012

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

PRUEBA DE MICRONÚCLEOS:
ANÁLISIS CITÓMICO Y BIOMARCADOR DE SALUD

MICRONUCLEUS TEST:
CYTOME ASSAY AND HEALTH BIOMARKER

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

Académico de Número

REFLEXIONES SOBRE LOS RÉCORDS ACTUALES
DEL DEPORTE DE ÉLITE

REFLECTIONS ON CURRENT RECORDS
OF ELITE SPORT

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL VITORIA ORTIZ

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

PRUEBA DE MICRONÚCLEOS: ANÁLISIS CITÓMICO Y BIOMARCADOR DE SALUD

MICRONUCLEUS TEST: CYTOME ASSAY AND HEALTH BIOMARKER

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

Académico de Número

Resumen

Los micronúcleos son unas estructuras similares a un núcleo pero de tamaño mucho más pequeño y localizados en el citoplasma. Se componen de fragmentos cromosómicos o cromosomas enteros. El test de micronúcleos se considera un biomarcador de daño genético temprano inducido. El test de micronúcleos con citocalasina B (CBMN) se utiliza para evaluar los efectos genotóxicos de agentes ambientales físicos y químicos y para estimar el daño genético inducido en grupos de población expuestos a dichos agentes. Tras el estudio de grandes grupos de población control, se estima que el test de CBMN puede ser un indicador de salud con capacidad de establecer un riesgo de padecer cáncer.

Por último, estudios recientes sobre el inicio del cáncer, basados en hechos catastróficos únicos capaces de originar un cáncer, como la cromotripsis o la cromoanagénesis, se entienden con el concurso de una replicación anómala del ADN dentro de un micronúcleo.

Abstract

Micronuclei are structures similar to a nucleus but small size and localized in the cytoplasm. A micronucleus contents chromosome fragments or whole chromosomes. The micronucleus test is considered a biomarker for early induced genetic damage. Micronucleus test with cytochalasin B (CBMN test) is used to evaluate genotoxic effects induced by physical and chemical environmental agents, and to estimate the genetic damage induced in population groups exposed to such agents. After the study of large groups of control population, it is estimated that CBMN test can be used as a marker of health status with ability to establish a cancer risk.

Finally, recent studies about the onset of cancer, based on single catastrophic events able to originate a cancer, such as chromothripsis or chromoanagenesis,

are going to understand through an anomalous replication of DNA within the micronucleus.

En 2011 publicamos una revisión (1) sobre biomarcadores citogenéticos como indicadores de la salud, que estaban dentro del rango de biomarcador de efecto temprano -indicador de una alteración bioquímica, fisiológica o genética por exposición a un genotóxico- o biomarcadores de respuesta biológica -representación del daño genético-.

Dentro de los biomarcadores citogenéticos merece un capítulo aparte el biomarcador micronúcleos. En cualquier caso 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 (2).

MICRONÚCLEOS COMO BIOMARCADORES DE MUTAGÉNICIDAD

Los micronúcleos son unas estructuras con las mismas características morfológicas y tintoriales que un núcleo pero de tamaño mucho más pequeño y que están localizados en el citoplasma. Se originan de fragmentos cromosómicos o cromosomas enteros que se quedan retrasados en la anafase durante la división nuclear. De esta manera, cada trozo de ADN no incluido o asignado dentro de un núcleo se rodea de una membrana formando un micronúcleo. Por lo tanto, cada micronúcleo puede contener cromosomas enteros o fragmentos cromosómicos, generalmente acéntricos.

El análisis de micronúcleos es una técnica que tiene una historia previa y posterior a la introducción de la citocalasina B que sirvió para su estandarización. Actualmente se considera que es una técnica citogenética estándar que se utiliza como test de mutagenicidad ambiental o de genotoxicología genética (3).

Los micronúcleos (MN) se describieron hace más de 100 años por Howell quien los denominó "fragmentos de material nuclear" y por Jolly que los llamó "corpúsculos intraglobulares"; por eso los hematólogos les conocían como los corpúsculos Howell-Jolly. Estos MN se encontraban con bastante frecuencia en las células que habían sido irradiadas, por lo que se pensó contenían fragmentos cromosómicos acéntricos que eran excluidos de los núcleos hijos tras la división celular. Evans y col (4) ya propusieron en 1959 el uso de los MN como marcadores del daño citogenético inducido por los neutrones y los rayos gamma en la raíz de *Vicia faba*.

El primer estudio *in vivo* sobre efectos mutagénicos, sin necesidad de hacer cultivos celulares, fue el de Boller y Schmid en 1970 (5) que estudian MN en médula ósea de rata tratada con Trenimon y lo denominaron *micronucleus test*. Inicialmente, el test de MN era un procedimiento que permitía la detección de aberraciones cromosómicas de forma indirecta en eritroblastos de medula ósea. El test se basa en que los MN se forman a partir de trozos de cromatina procedentes del resultado de roturas cromosómicas y su posterior reparación o de anomalías del huso acromático que impide que los cromosomas migren a los polos durante la anafase y no se incorporen en el núcleo en la telofase de la célula en división. Tras las primeras aproximaciones, el test de MN fue modificado por Heddle (6) para su uso en los eritrocitos de médula ósea y poco después por Countryman y Heddle (7) para su análisis en los linfocitos de sangre periférica.

Un impulso definitivo a esta técnica ocurrió en 1985 cuando Fenech y Morley (8) comienzan a utilizar la citocalasina B que impide la división del citoplasma pero no la del núcleo en la división celular. De esta forma se pueden observar a las células tras su primera división, con dos núcleos dentro de un único citoplasma, de forma que si hay uno o varios micronúcleos dentro de ese citoplasma, estarán siempre relacionadas con esa división mitótica, ya contengan un fragmento cromosómico o un cromosoma entero.

Con esta sencilla modificación se consiguió un análisis estandarizado. La técnica se basa en la hipótesis de que cualquier anomalía cromosómica inestable se desechará de la célula en forma de micronúcleos. El hecho de que no se divida el citoplasma permite saber que el MN pertenece a una célula donde ha ocurrido un fenómeno clastogénico, -un trozo de cromosoma, tras una rotura, se engloba en un micronúcleo- o un fenómeno aneugénico -un cromosoma entero "perdido" o no asignado se incluye en un micronúcleo-. Por lo tanto, cabe esperar que como consecuencia de la acción de un agente genotóxico aumentará la tasa de MN.

La técnica de MN con citocalasina-B se estandarizó con el nombre de test CBMN (*cytokinesis-block micronucleus*) y consiste en el análisis de 1.000 células binucleadas en las que se estima la tasa de MN. Normalmente, en un individuo normal, la tasa de MN en linfocitos periféricos es de 4 a 8 por 1,000 células binucleadas.

El gran éxito de la técnica de CBMN se basa en que es más fácil y rápida de realizar que la técnica de las aberraciones cromosómicas en metafase, permitiendo aumentar la capacidad de análisis de agentes

químicos potencialmente genotóxicos tanto *in vitro* en células humanas como estudiar los efectos genotóxicos en poblaciones expuestas a aquellos, incluso posibilitando una dosimetría biológica tras exposiciones a radiación ionizante (9). Además, el estudio de MN no solo permite monitorizar poblaciones humanas, sino que hace posible estudiar la variación individual de respuesta a mutágenos de forma rápida entre los que se encuentra la posible “radiosensibilidad” (10) de un individuo. En realidad, tanto en la respuesta a mutágenos en general, o en la radiosensibilidad en particular, lo que se estima es la capacidad de reparación que tiene un individuo después de estar expuesto a un agente mutagénico o carcinogénico, capacidad de reparación que está en gran parte regida por unas decenas de genes dentro de las diferentes vías de reparación de mutaciones.

Con la aplicación de la tecnología FISH, mediante la hibridación con una sonda pancentromérica marcada con un fluorocromo, se pueden diferenciar dos tipos de micronúcleos:

- (a) el formado por un trozo acéntrico de cromosoma, producto final de aberraciones cromosómicas inestables y, por consiguiente, desecho cromosómico tras la mitosis, con un significado de daño clastogénico, y
- (b) el micronúcleo que contiene un cromosoma entero y que, inducido por agentes aneugénicos, significa no-disyunción o aneuploidía cromosómica cuyas consecuencias podrán traducirse en cáncer o síndromes malformativos.

Pero el test de CBMN no solo sirve para cuantificar y clasificar el tipo de micronúcleos por cada 1.000 células binucleadas. Dado que para la realización de este test, es necesario cultivar los linfocitos humanos durante 72 horas, al final se observarán al microscopio células mononucleadas, aquellas que no se han dividido en el cultivo, células binucleadas o células que se han dividido una sola vez en el cultivo, y células tetranucleadas, células que se han dividido al menos dos veces en el cultivo. Este hecho permite cuantificar la proporción de células que están en el primer, segundo y tercer ciclo celular. Si se compara esta distribución entre el cultivo experimental o individuos en estudio y el cultivo control -siempre debe de haber uno- se pueden detectar cambios en la velocidad del ciclo celular o índice mitótico.

Además, ocasionalmente se observan “puentes” de cromatina, NPBs (*nucleoplasmatic bridges*), entre los dos núcleos de una célula binucleada o también una especie de ampollas a modo de excreción o diminutos pseudópodos (*nuclear buds*) que salen de un núcleo.

Mediante técnicas de FISH, se ha podido demostrar que los puentes de cromatina están formados por una traslocación entre dos o más cromosomas que “impide” la separación de los dos núcleos (11). Las excrescencias nucleares o *nuclear buds*, por el contrario, corresponden a amplificaciones génicas (12). Esto hace que se considere al test de CBMN como una prueba multipropósito ya que se pueden analizar roturas cromosómicas, no-disyunciones, índice de proliferación celular, apoptosis y, posiblemente traslocaciones cromosómicas y amplificaciones genómicas. Es lo que Fenech denomina “*Cytome assay*” o análisis citómico (13).

Rsumiendo, el test CBMN es un biomarcador citogenético capaz de detectar simultaneamente:

- Daño cromosómico (clastogénesis)
- Pérdida de cromosomas (aneugénesis, no-disyunción)
- Índice mitótico
- Apoptosis
- Traslocaciones cromosómicas
- Amplificaciones génicas

UTILIZACIÓN DEL TEST DE CBMN PARA DETERMINAR EFECTOS GENOTÓXICOS:

Dado que el test CBMN es de fácil aplicación tanto en grupos de población expuestos a un genotóxico, como experimentalmente para analizar posibles genotóxicos, es una alternativa para estudios a gran escala y está tomando un auge importante en su aplicación como un biomarcador útil en salud ambiental (14) ofreciendo grandes progresos en su validación como marcador predictivo de salud (15).

Como ejemplo de utilización experimental, nosotros hemos utilizado el análisis de CBMN en los diferentes estudios de la radiación electromagnética procedente de la telefonía móvil (16-19). Este análisis se realizó en paralelo con el análisis clásico citogenético de roturas cromosómicas, no observándose diferencias en el resultado.

Una vez probada la facilidad y fiabilidad del análisis de MN, pasamos a utilizarlo en el estudio realizado en trabajadores hospitalarios expuestos laboralmente a radiación ionizante (20;21)

Finalmente, hemos participado en un estudio reciente en la Comunidad de Madrid para observar el estado de salud de la población correspondiente a dos grupos geográficos aplicando esta técnica en

parejas de adultos y sus hijos recién nacidos (22). En este estudio se analizaron dos grupos de población de Madrid, uno central y otro periférico. Se estudiaron trios compuestos por madre, padre y recién nacido tras una encuesta amplia sobre estilo de vida, analizándose MN, metales pesados, compuestos orgánicos, y otra serie de contaminantes ambientales. La tasa media de MN fue de 3,9 en los recién nacidos; 6,5 en las madres y 6,1 en los padres, observándose una clara correlación de la frecuencia de MN entre padres y madres y entre padre-madre y neonato estadísticamente significativa. Los niveles elevados de mercurio en sangre en los padres se asoció con un aumento significativo de la frecuencia de MN, comparado con los padres con niveles normales de mercurio (RR:1.21; 95% . CI:1.02–1.43).

En esta línea, se han observado diferencias en la tasa de MN en relación con la contaminación ambiental, como en la República Checa en la que se compara un grupo de población en Praga y otro en Ceske Budejovice (23).

Los micronúcleos se pueden utilizar para evaluar o analizar el impacto de daño genético en poblaciones expuestas a contaminantes como son los laborales. En este sentido nosotros hemos analizado una población de trabajadores del mármol expuestos al estireno (24).

En el caso particular de las radiaciones ionizantes, se han publicado varios estudios en poblaciones expuestas laboralmente a radiación ionizante. Thierens y col (25) en trabajadores hospitalarios observan un aumento de MN pero sin correlación con la dosis, principalmente observa un aumento del daño aneugénico y una gran variabilidad individual, como ya reporto Fenech (26) relacionándolo con diversa variables intra- e interindividuales. Por lo tanto, tanto en MN como en traslocaciones, no parece encontrarse una relación dosis-daño a muy bajas exposiciones, pero en estudios recientes se observa una distribución interindividual muy variable de MN, lo que indicaría que en la "cola" alta de la distribución estarían los individuos con una respuesta exagerada, los individuos radiosensibles, esto es, aquellos individuos que reparan peor. La ventaja de analizar la radiosensibilidad de trabajadores expuestos a radiación ionizante es obvia dado que está establecido que la radiosensibilidad cromosómica puede ser un marcador de predisposición al cáncer o, dicho de otro modo, podría haber evidencias (27) de que la frecuencia de MN es un marcador predictivo del riesgo de cáncer en una población de individuos sanos. Por otro lado, parece posible realizar una dosimetría biológica con el test de MN (28), lo que posibilitaría hacer estudios dosimétricos

a una población más amplia y de forma más rápida en el caso de un accidente por radiación ionizante.

Como cualquier otra técnica citogenética, el test CBMN también ha sido objeto de automatización para facilitar los estudios masivos (29) y en el que nosotros en colaboración con la Escuela de Ingenieros de Telecomunicación hemos construido un prototipo (30).

BIOMARCADORES DE SALUD

Posteriormente a la enorme 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 de un biomarcador citogenético 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? Ya Nichols (31) se había planteado en 1973 si las anomalías cromosómicas podían servir como un test o indicador de mutaciones génicas. En el caso de las radiaciones ionizantes las evidencias las había reportado Sparrow en 1961 (32) observando un aumento lineal de mutaciones y anomalías cromosómicas con radiación ionizante. Con los agentes químicos posteriormente se observó que también era así (33), pero no daba respuesta a cuál podía ser el impacto sobre la salud.

En este sentido, 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. Años después se revisó el estado de salud de los individuos que habían participado en esos estudios.

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 (34), correlación que también tienen los micronúcleos en estudios más recientes (35).

Los biomarcadores de efecto temprano se han utilizado para monitorizar poblaciones expuestas a agentes genotóxicos (36), 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 en los estudios citados más arriba (37) por lo que además de las cohortes nórdica e italiana, ahora se incluyen grupos de población de Chequia, Hungría, Lituania, Polonia, Eslovaquia y Croacia y en el que las roturas cromosómicas siguen mostrándose como un marcador eficiente de cáncer (38).

Bonassi y col (35) recogiendo la mayor parte de estudios de MN en poblaciones normales y su posterior evaluación, llegan a la siguiente conclusión si se divide a la población en tres percentiles de acuerdo con la frecuencia de MN, bajo, medio y alto; se observa un RR para cáncer de 1,83 y 1,53 para los percentiles medio y alto, respectivamente, destacando un RR por encima de 1,5 en el cáncer de pulmón, estomago, colorectal y, sobre todo, urogenital, éste con un RR de 2,83. Asimismo, las curvas de supervivencia están disminuidas en los percentiles medio y alto.

El proyecto europeo HUMN (international collaboration Project on human micronucleus) (39) confirma una de los hallazgos que venían denotándose sobre la dependencia de los micronúcleos con la edad y el sexo. Concretamente, la tasa de MN aumenta con la edad del individuo, tanto en personas normales como en grupos de población seleccionados por su exposición a agentes mutagénico-carcinogénicos. Esto sería debido a dos factores, por un lado la disminución de la eficiencia de los sistemas de reparación del daño genético inducido y, por otro lado, el hecho de que con la edad se incrementa la “pérdida” de cromosomas en la división celular. Hecho que es más notorio en las mujeres a partir de los 40 años.

EL TEST DE MN COMO BIOMARCADOR EN LOS DOS ÚLTIMOS AÑOS:

Con el fin de dar una visión de la utilización de los MN como marcador de daño biológico, en los dos últimos años (2011-2012) en PubMed aparecen 101 trabajos como “micronucleus” y 834 como “micronucleus assay”. Algunos de ellos se referencian brevemente a continuación:

Un buen ejemplo de exposición laboral es la exposición a pesticidas en la que una buena revisión referida a los trabajadores que intervienen tanto en su fabricación como los que intervienen en su utilización (40).

Si los MN son un biomarcador de efecto temprano de daño genético inducido, no solo estarán relacionados con la exposición a genotóxicos, sino también podrán estar modulados por polimorfismos de genes implicados en la reparación del ADN que serían los indicadores de la predisposición genética. Dillon y col (41) en un meta análisis sobre polimorfismos y MN encuentran que los polimorfismos en *XRCC1* (Arg280His), *ERCC2* (Lys751Gln), *CYP2E1* (c1/c2) y *MTR* (A2756G) se asociaban fuertemente con la formación de MN. En un sentido aun más amplio, la capacidad de reparación del ADN y los polimorfismos de los genes que en ellos intervienen han de estar relacionados con el metabolismo general de un individuo así como con su estilo de vida. En este sentido Fenech y Bonassi (42) en una revisión publicada en 2011 encuentran que la variación en la tasa de MN puede estar relacionada con la ingesta de vitamina E, calcio, folato, retinol, riboflavina y biotina. Sin olvidar la gran influencia de factores de estilo de vida como el ejercicio, el consumo de alcohol, tabaco y drogas.

El empleo de la técnica de CBMN en diversos grupos de población con diversas exposiciones laborales o estilos de vida es inacabable, baste citar el estudio de trabajadores de balnearios de aguas radioactivas en la República Checa (43), en niños expuestos a los efluentes de incineradores de biomasa en Brasil (44), o en personas expuestas laboralmente a la contaminación urbana como policías de tráfico en Italia (45).

La técnica de CBMN también se ha empleado en grupos de población seleccionados por una enfermedad determinada o un grupo de enfermedades relacionadas. Así, Fenech (46) en una revisión publicada en 2011 encuentra una correlación entre tasa de MN y daño espermático, frecuencia de MN e infertilidad, frecuencia de MN y abortos espontáneos de repetición y tasa de MN con complicaciones en el embarazo. Andreassi y col (47) relacionan la tasa de MN con obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular. Migliore y col (48) correlacionan la tasa de MN con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson, apuntando que los MN podrían ser una herramienta útil para identificar individuos con un riesgo incrementado de padecer estas enfermedades.

A modo de resumen, y siguiendo la revisión de El-Zein y col (49), el ensayo de MN es un test sensible de mutagénesis, un biomarcador de radiosensibilidad, un biomarcador predictivo de la susceptibilidad a determinados carcinógenos como el tabaco y puede ser un test útil

en la evaluación del riesgo de cáncer, permitiendo la identificación de individuos de alto riesgo.

SIGNIFICADO Y POSIBILIDADES DE FUTURO:

Si hasta ahora los MN y la prueba CBMN se ha utilizado como biomarcador de efectos tempranos de un posible daño mutagénico-carcinogénico y, en definitiva, como un biomarcador de salud, quedaba por entender la conexión última con el proceso de inicio o progresión del cáncer. Los estudios realizados y publicados recientemente sobre el inicio del cáncer comienzan a implicar a los micronúcleos como uno de los actores en el complejo proceso de la carcinogénesis.

Uno de ellos es la **cromotripsis**, palabra y concepto que aparece por primera vez en 2011 cuando Stephens y col. (50) proponen éste término para definir un hecho “catastrófico” que sería el responsable del inicio del cáncer. Esta catástrofe se produciría por la pulverización de un cromosoma y su recomposición posterior que daría lugar a numerosos reajustes o traslocaciones cromosómicas. Un año después, han aparecido 31 publicaciones en PubMed sobre cromotripsis. Una de ellas (51), se refiere a la participación de los MN en la cromotripsis. Crasta y col postulan que los MN procedentes de los errores de segregación inducirían la cromotripsis. Para demostrarlo, en un cultivo de células sincronizadas utilizan Nocodazol que produce pérdida de cromosomas al alterar el cinetocoro. Los cromosomas perdidos se engloban en uno o varios MN. Concretamente, el cultivo celular con Nocodazol provoca que un 10% de las células tengan MNs. Los MN pueden persistir en la célula y en la siguiente división celular pueden replicar su ADN de forma asincrónica y defectuosa dentro del MN lo que provocaría la pulverización de cromosomas.

Recientemente Holland y Cleveland (52) revisan, analizan y resumen estos procesos introduciendo un nuevo término: **chromoanagénesis**, el nacimiento de un nuevo cromosoma tras el proceso de cromotripsis, entre otros, y en el que, de nuevo, el micronúcleo sería una pieza fundamental para entender todo el proceso. El término chromoanagénesis pretende definir a los numerosos y complejos reajustes genómicos localizados generalmente en un cromosoma.

Según su hipótesis, la mayoría de los cromosomas con múltiples reajustes no se han producido por la suma de varios hechos consecutivos, sino que se deben a un único acontecimiento catastrófico. Como esta anomalía múltiple se localiza en un único o en pocos cromosomas,

una explicación sería su producción a través de los MN. Hasta ahora se piensa que muchos cánceres pueden surgir por aneuploidías, pérdida o ganancia de un cromosoma, o por reajustes –traslocaciones- cromosómicas. Aunque parecen dos mecanismos independientes, pueden unirse en la hipótesis que plantean Holland y Cleveland, ya que un cromosoma que no se asigna a una célula hija formará un MN. El ADN contenido en los MN tiene una replicación alterada, generalmente tardía y cuando entra en la mitosis se producen masivas roturas de doble cadena lo que da lugar a la cromotripsis (51) . Esta pulverización de un cromosoma se puede reparar resultando en un cromosoma nuevo con numerosos reajustes o traslocaciones, con pérdidas de algunos segmentos e incluso con aumento en el número de copias de otros –amplificación-. Posteriormente, en algunos casos mediante un mecanismo aún no revelado, se pierde la membrana del MN y el nuevo cromosoma liberado puede “incorporarse” a una nueva división celular y formar parte del genoma de una de las células hijas. En resumen, esta hipótesis reúne los tres mecanismos conocidos como iniciadores de un tumor: [1] traslocación cromosómica que origina un gen de fusión, [2] delección de una zona genómica que implica la pérdida de un gen supresor de tumores y [3] el aumento de número de copias de una zona genómica que engloba a un oncogén provocando su amplificación.

Por lo tanto, los MN no solo son unos biomarcadores de salud o de daño genético temprano sino que además podrían ayudar a explicar por qué el cáncer puede surgir de un hecho simple y aislado capaz de provocar un gran número de alteraciones genómicas (52).

BIBLIOGRAFÍA

- (1) GARCIA-SAGREDO JM. Biomarcadores citogenéticos como indicadores de la salud. *Anales de la Real Academia de Medicina* 2011; 128(4):705-718.
- (2) IZZOTTI A, NERI M, VECCHIO D, PUNTONI R. Molecular epidemiology in cancer research (review). *Int J Oncol* 1997; 11(5):1053-1069.
- (3) FENECH M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nat Protoc* 2007; 2(5):1084-1104.
- (4) EVANS HJ, NEARY GJ, WILLIAMSON FS. The relative biological efficiency of single doses of fast neutrons and gamma-rays on *Vicia faba* roots and the effect of oxygen. Part II. Chromosome damage: the production of micronuclei. *Int J Radiat Biol* 1959; 1:216-229.
- (5) BOLLER K, SCHMID W. [Chemical mutagenesis in mammals. The Chinese hamster bone marrow as an in vivo test system. Hematological findings after treatment with trenimon]. *Humangenetik* 1970; 11(1):35-54.

- (6) HEDDLE JA. A rapid in vivo test for chromosomal damage. *Mutat Res* 1973; 18(2):187-190.
- (7) COUNTRYMAN PI, HEDDLE JA. The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. *Mutat Res* 1976; 41(2-3):321-332.
- (8) FENECH M, MORLEY A. Solutions to the kinetic problem in the micronucleus assay. *Cytobios* 1985; 43(172-173):233-246.
- (9) STREFFER C, MULLER WU, KRYSZCIO A, BOCKER W. Micronuclei-biological indicator for retrospective dosimetry after exposure to ionizing radiation. *Mutat Res* 1998; 404(1-2):101-105.
- (10) SHIBAMOTO Y, STREFFER C, FUHRMANN C, BUDACH V. Tumor radiosensitivity prediction by the cytokinesis-block micronucleus assay. *Radiat Res* 1991; 128(3):293-300.
- (11) HOFFELDER DR, LUO L, BURKE NA, WATKINS SC, GOLLIN SM, SAUNDERS WS. Resolution of anaphase bridges in cancer cells. *Chromosoma* 2004; 112(8):389-397.
- (12) SHIMIZU N, ITOH N, UTIYAMA H, WAHL GM. Selective entrapment of extrachromosomally amplified DNA by nuclear budding and micronucleation during S phase. *J Cell Biol* 1998; 140(6):1307-1320.
- (13) FENECH M. Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a "cytome" assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. *Mutat Res* 2006; 600(1-2):58-66.
- (14) ALBERTINI RJ. Developing sustainable studies on environmental health. *Mutat Res* 2001; 480-481:317-31.:317-331.
- (15) BONASSI S, NERI M, PUNTONI R. Validation of biomarkers as early predictors of disease. *Mutat Res* 2001; 480-481:349-58.:349-358.
- (16) DE LEON A, VILLALON C, FERRANDO P, FERRO MT, TALAVERA M, SORDO MT et al. *Analysis of mutagenic effects of mobile phone radiofrequency by CBMN test*. *Chromosome Res* 2005; 13:111.
- (17) *Analysis of mutagenic effect of low frequency electromagnetic fields by fluorescence in situ hybridization (FISH)*. 1996.
- (18) GARCIA SAGREDO JM, SANCHEZ-HOMBRE MC, VALLCORBA I, FERRO DELGADO MT, SAN-ROMAN C. *Detection of induced chromosome non-disjunctions apply to 50 Hz electromagnetic field by scoring micronuclei with centromeric probes*. *Brazilian J Genetics* 1996; 19:178.
- (19) *Generación automática de tráfico GSM para estudiar el efecto sobre los seres vivos de la radiación no ionizante procedente de teléfonos móviles*. 2003.
- (20) GARCIA-SAGREDO JM, FERRO DELGADO MT, FERRANDO P, ARRANZ L, LOPEZ-ABENTE G. *Cumulative biological dosimetry by FISH in hospital workers occupationally exposed to ionising radiation. Assesment of this procedure as a possible routine occupational health test*. *Genet Mol Biol* 2003; 26:54.
- (21) VILLALON C, LOPEZ-ABENTE G, ARRANZ L, FERRO MT, FERRANDO P, GARCIA-SAGREDO JM. *Cytogenetic evaluation of hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation*. *Ann Genet* 2003; 46:281.
- (22) LOPE V, POLLAN M, FERNANDEZ M, DE LA, GONZALEZ MJ, SANZ JC et al. *Cytogenetic status in newborns and their parents in Madrid: the BioMadrid study*. *Environ Mol Mutagen* 2010; 51(4):267-277.

- (23) ROSSNEROVA A, SPATOVA M, PASTORKOVA A, TABASHIDZE N, VELEMINSKY M, JR., BALASCAK I et al. Micronuclei levels in mothers and their newborns from regions with different types of air pollution. *Mutat Res* 2011; 715(1-2):72-78.
- (24) PRIETO-CASTELLO M, MARHUENDA D, GARCIA-SAGREDO JM, CARDONA A. Evaluation of cytogenetic damage on workers exposed to low levels of styrene. *Toxicol Lett* 2011; 205:249.
- (25) THIENS H, VRAL A, MORTIER R, AOUSALAH B, DE RIDDER L. Cytogenetic monitoring of hospital workers occupationally exposed to ionizing radiation using the micronucleus centromere assay. *Mutagenesis* 2000; 15(3):245-249.
- (26) FENECH M. Important variables that influence base-line micronucleus frequency in cytokinesis-blocked lymphocytes-a biomarker for DNA damage in human populations. *Mutat Res* 1998; 404(1-2):155-165.
- (27) BONASSI S, ZNAOR A, CEPPI M, LANDO C, CHANG WP, HOLLAND N et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 2007; 28(3):625-631.
- (28) FENECH M. The lymphocyte cytokinesis-block micronucleus cytome assay and its application in radiation biodosimetry. *Health Phys* 2010; 98(2):234-243.
- (29) SCHUNCK C, JOHANNES T, VARGA D, LORCH T, PLESCH A. New developments in automated cytogenetic imaging: unattended scoring of dicentric chromosomes, micronuclei, single cell gel electrophoresis, and fluorescence signals. *Cytogenet Genome Res* 2004; 104(1-4):383-389.
- (30) ORTIZ DE SC, SANTOS A, VALLCORBA I, GARCIA-SAGREDO JM, del PF. Automated FISH spot counting in interphase nuclei: statistical validation and data correction. *Cytometry* 1998; 31(2):93-99.
- (31) NICHOLS WW. Significance of various type chromosome aberrations for man. *Environ Health Perspect* 1973; 6:179-183.
- (32) SPARROW AH. Types of ionizing radiation and their cytogenetic effects. *Mutation and Plant*. National Academy of Sciences Research Council; 1961. 891.
- (33) KIHLMAN BA. Actions of chemicals on dividing cells. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ; 1966.
- (34) 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.
- (35) BONASSI S, ZNAOR A, CEPPI M, LANDO C, CHANG WP, HOLLAND N et al. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 2007; 28(3):625-631.
- (36) 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.
- (37) HAGMAR L, STROMBERG U, BONASSI S, HANSTEEN IL, KNUDSEN LE, LINDHOLM C et al. Impact of types of lymphocyte chromosomal aberrations on human cancer risk: results from Nordic and Italian cohorts. *Cancer Res* 2004; 64(6):2258-2263.
- (38) 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.

- (39) FENECH M, HOLLAND N, ZEIGER E, CHANG WP, BURGAZ S, THOMAS P et al. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells--past, present and future. *Mutagenesis* 2011; 26(1):239-245.
- (40) BOLOGNESI C, CREUS A, OSTROSKY-WEGMAN P, MARCOS R. MICRONUCLEI and pesticide exposure. *Mutagenesis* 2011; 26(1):19-26.
- (41) DHILLON VS, THOMAS P, IARMARCOVAI G, KIRSCH-VOLDERS M, BONASSI S, FENECH M. Genetic polymorphisms of genes involved in DNA repair and metabolism influence micronucleus frequencies in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis* 2011; 26(1):33-42.
- (42) FENECH M, BONASSI S. The effect of age, gender, diet and lifestyle on DNA damage measured using micronucleus frequency in human peripheral blood lymphocytes. *Mutagenesis* 2011; 26(1):43-49.
- (43) ZOLZER F, HON Z, SKALICKA ZF, HAVRANKOVA R, NAVRATIL L, ROSINA J et al. Micronuclei in lymphocytes from radon spa personnel in the Czech Republic. *Int Arch Occup Environ Health* 2012.
- (44) SISENANDO HA, BATISTUZZO DE MEDEIROS SR, ARTAXO P, SALDIVA PH, HACON SS. Micronucleus frequency in children exposed to biomass burning in the Brazilian Legal Amazon region: a control case study. *BMC Oral Health* 2012; 12:6.
- (45) ANGELINI S, MAFFEI F, BERMEJO JL, RAVEGNINI G, L'INSALATA D, CANTELLI-FORTI G et al. Environmental exposure to benzene, micronucleus formation and polymorphisms in DNA-repair genes: a pilot study. *Mutat Res* 2012; 743(1-2):99-104.
- (46) FENECH M. Micronuclei and their association with sperm abnormalities, infertility, pregnancy loss, pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in humans. *Mutagenesis* 2011; 26(1):63-67.
- (47) ANDREASSI MG, BARALE R, IOZZO P, PICANO E. The association of micronucleus frequency with obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Mutagenesis* 2011; 26(1):77-83.
- (48) MIGLIORE L, COPPEDE F, FENECH M, THOMAS P. Association of micronucleus frequency with neurodegenerative diseases. *Mutagenesis* 2011; 26(1):85-92.
- (49) EL-ZEIN R, VRAL A, ETZEL CJ. Cytokinesis-blocked micronucleus assay and cancer risk assessment. *Mutagenesis* 2011; 26(1):101-106.
- (50) STEPHENS PJ, GREENMAN CD, FU B, YANG F, BIGNELL GR, MUDIE LJ et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; 144(1):27-40.
- (51) CRASTA K, GANEM NJ, DAGHER R, LANTERMANN AB, IVANOVA EV, PAN Y et al. DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature* 2012; 482(7383):53-58.
- (52) HOLLAND AJ, CLEVELAND DW. Chromoanagenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nat Med* 2012; 18(11):1630-1638.

INTERVENCIONES

Prof. Clavero Nuñez

Me ha gustado muchísimo su conferencia, por lo que le doy mi enhorabuena. Y me ha gustado por los muchos conceptos de gran interés, que competen tanto a la obstetricia como a la ginecología. Y de otra parte, porque soy un admirador de la Citogenética. Estuve un año trabajando con Hamerton, que como es sabido, junto a Ford fueron los primeros en ver, en confirmar, que los hombres tenemos el cromosoma Y, como ya se sabía que lo tienen todos los primates.

A mi vuelta creé, con la ayuda de Izquierdo, el laboratorio de Citogenética en el servicio del Profesor Botella, laboratorio que actualmente se ha centralizado. Su conferencia puede ser el punto de partida para una serie de estudios sobre los que nos pondremos de acuerdo. Reitere mi enhorabuena.

Prof. Seoane Prado

“De su actualísima y muy completa presentación resulta de especial interés el proceso subsecuente a la fragmentación de material genético y su encapsulación en micronúcleos. ¿Se conoce que proporción de las células implicadas desembocan en la catástrofe destructiva que nos ha descrito y cuantas sobreviven para continuar con razonable actividad metabólica?”

REFLEXIONES SOBRE LOS RÉCORDS ACTUALES DEL DEPORTE DE ÉLITE

REFLECTIONS ON CURRENT RECORDS OF ELITE SPORT

Por el Ilmo. Sr. D. MANUEL VITORIA ORTIZ

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

Resumen

El autor presenta la evolución del deporte de élite en sus aspectos técnicos y en sus marcas después de los éxitos de los Juegos Olímpicos de Londres (2012). Reflexiona sobre los límites del cuerpo humano en las marcas de velocidad, salto con pértiga y salto de altura y de longitud. Paralelamente, comenta la situación de gran éxito del deporte español actual. Así mismo presenta las secuelas en el cuerpo humano de otros deportes como alpinismo y ciclismo.

Abstract

The author presents the evolution of elite sport in its technical ways and records after the success of the Olympic Games in London (2012). He reflects on the limits of the human body in the records of speed, pole vault and high and long jumps. At the same time, he comments the situation of the current Spanish sport great success. Likewise, he presents the aftermath in the human body from other sports like mountaineering and cycling.

EL DEPORTE COMO ARTE DRAMÁTICO Y NUESTRA CIENCIA

Una de las escisiones contemporáneas más características es la de ciencia y cultura, es decir, la consideración de que la cultura es estrictamente humanística. Así, pasa por inculto el que no distingue los tres órdenes clásicos de la arquitectura pero no el que ignora la segunda

ley de la termodinámica. Las implicaciones de este punto de vista son inabordables. Destacan la instalación de la cultura en una región del espíritu, celeste y secundaria, y el entendimiento de la ciencia como mera tecnología productiva. La ciencia nos sacará de la crisis en la medida en que todas las regiones del conocimiento aprendan a pensar y a actuar científicamente. O sea, en la medida en que copien del deporte. La única disciplina donde España ha empezado a comportarse en términos culturalmente modernos, *doping* incluido.

Si Aristóteles y Schiller hubieran conocido las actuales dimensiones de los espectáculos deportivos, con todos sus ritos y entusiasmos desatados, no hubieran tenido que cambiar demasiado sus poéticas. Todo estaba más o menos contenido en aquella pregunta que se formularon: ¿cuál es el motivo de nuestro placer en la contemplación de lo trágico? Únicamente habrían tenido que sustituir los ciudadanos atenienses o la burguesía culta del XVIII por otros espectadores de significación estética más compleja, con un gusto más enigmático y, por ello, de mayor atracción para la reflexión filosófica: los *supporters*, los *tifosi* o la jungla dionisiaca poblada por las tribus del *ultra-sur*. En uno u otro caso, la cuestión filosófica es la misma. En el teatro griego, en los liceos burgueses y en los graderíos de un estadio de fútbol, un placer de conciencia dudosa está pidiendo a gritos una justificación o, en el caso de que esto no sea posible o necesario, al menos una explicación. Y tengo la sospecha que una estética del deporte puede ofrecer un respiro a quien le inquiete la fascinación de esa mística popular.

El entusiasmo por el deporte es esencialmente entusiasmo por una dramaturgia que obedece a una ley de culminación inminente y siempre diferida. Las competiciones deportivas se dirigen hacia apoteosis repentinas, pero de tal modo que nunca se sabe si la culminación ha pasado ya o está por llegar. El que observa, experimenta cómo una tarea, en sí misma sencilla, conduce a una plétora de acciones complejas que ya no pueden ser totalmente dominadas, porque ninguno de los participantes puede saber cuándo y cómo y cuántas veces se llegará a la culminación del encuentro deportivo. El interés por lo incierto, lo incalculable, es compartido por deportista y espectador. El deporte es así una organización que está regulada para convertirse en *escenificación de irregularidades*.

El deportista está entrenado para dar algo que no está seguro de poder dar. Está entrenado en orden a algo que propiamente no puede ser entrenado: para llegar a los límites del propio rendimiento. Con ello no estoy pensando primordial ni exclusivamente en la conquista de

nuevos récords. Cualquier rendimiento deportivo exitoso es una coordinación de rendimientos que no se puede garantizar. El éxito deportivo no es algo *producido* por alguien. La capacidad del deportista consiste propiamente en establecer las condiciones de posibilidad del acierto, comportarse de tal manera que ocasionalmente tenga lugar un acierto no pretendido, *estar ahí*. La forma física, el entrenamiento, la táctica son presupuestos para que en el momento de la verdad el cuerpo haga algo que sobrepasa lo que puede hacer. Por eso hay varias posibilidades (fundamentalmente dos: ganar o perder), por eso el resultado final es azaroso (malo sería la carencia absoluta de casualidad), por eso es aburrida la superioridad manifiesta, por eso es legítimo apelar a la suerte, por eso la responsabilidad es tan difícilmente imputable (o tan gratuitamente imputada: por ejemplo, al árbitro o al entrenador), por eso el lenguaje previo a la competición es ostentosamente voluntarista. Forma parte de la normalidad del deporte profesional conducir a acciones no normales, acciones que no son controladas sino que *acontecen*.

Resulta muy significativo a este respecto lo insulas que suelen ser las explicaciones que los deportistas dan de lo acontecido. Es que realmente no saben lo que les ha pasado. Esa ignorancia es el núcleo del éxito deportivo. Los deportistas se entrenan para una acción que, en última instancia, no saben cómo se hace y nadie puede enseñarlo. Se entrenan para el azar de su victoria. El triunfo se debió a su buen entrenamiento, pero no fue un mero resultado de su esfuerzo, no tiene el carácter de un rendimiento, sino de algo que se añade a lo que son capaces de hacer en virtud de su buena preparación. La victoria les cae en suerte. Las cosas *le salen* a uno bien. El deportista es alguien que públicamente y de manera virtuosa intenta hacer algo que no puede.

“El procedimiento del mito –decía Nietzsche– consiste en hacer pasar el “acontecimiento” por una “acción”, explicar lo que pasa como mero resultado de lo que alguien hace, poner un sujeto detrás de los sucesos”. La fascinación del deporte se comporta de manera inversa a la del mito. El deporte no sugiere un mundo intencionalmente explicable, sino que escenifica un mundo inexplicable en última y decisiva instancia como resultado de intenciones. Toda acción trabaja en orden a un acontecimiento que no puede ser descrito y comprendido como acción. El deporte muestra el cuerpo de los atletas en una lucha contra los acontecimientos desatados por sus propias acciones, una lucha que únicamente podrán superar si trascienden su poder en el momento decisivo, en la medida en que se entregan al movimiento

autonomizado de su cuerpo. El sentido de todo su esfuerzo consiste en convertirlo en elegancia, en hacer pasar su acción por puro acontecimiento. Si esta interpretación es correcta, permitiría sacar alguna que otra conclusión. La fundamental es que el mundo moderno festeja en el deporte los misterios de la contingencia. Allí donde aparentemente se trata de hacer ostentación del pleno dominio corporal del espacio y el tiempo, lo transforma en un juego de resultado imponderable. De este modo el deporte dirige la atención del hombre a la base natural indisponible de su poder y lo muestra en su lugar más sensible: en su propio cuerpo. En el deporte la naturaleza física se le presenta al hombre simultáneamente como condición y como límite. El deporte es una celebración de la incapacidad humana para hacerse físicamente señor de sí mismo. En el deporte el hombre festeja con sus capacidades físicas también los límites de esas capacidades y, con ello, los límites de su poder sobre sí y el mundo.

Esto es lo que, en mi opinión, el deporte suele ser y debe ser, pero que no siempre es. Con frecuencia el deporte tiende más bien a ser contrario de la imagen que acabo de ofrecer. El deporte degenera entonces en una mitología, precisamente en aquel sentido de mitología que está en el fondo de la definición de Nietzsche: declarando todo acontecimiento como acción, como producción intencional. En ningún caso se muestra esto mejor que en el *doping*. Generalmente es criticado porque ofrece a los atletas ventajas prohibidas y porque, a largo plazo, es una amenaza para la salud. Ambas cosas son dignas de consideración, pero pasan por alto el núcleo de lo antideportivo del *doping*. Todo podría solucionarse si se ofrecieran a todos las mismas ventajas y se eliminaran sus efectos secundarios. El *doping* es desprecio de la actividad deportiva en cuanto tal. Quien se dopa niega los límites de su propia capacidad, no quiere convencerse ni percibir en el culmen de su potencia que todo el sentido de la actividad deportiva descansa en la posible experiencia positiva de esos límites. Todos los argumentos contra la deformación del deporte deberían apelar a la fascinación estética primaria del fenómeno que tratan de salvar. La fuente de esa fascinación es aquel espectáculo público de la imponderabilidad a la que apunta toda acción deportiva (frente a la mayoría de las otras acciones). Por eso el deporte es una imagen de la vida misma, de su gozosa e inquietante imprevisibilidad, de su risible seriedad. Por eso no es cierto que acudamos al deporte para escapar de la vida real; lo que buscamos es vida en estado puro, invadidos por la sospecha de que hay demasiada trampa en la que vivimos.

Hemos creado una cultura de *Narcisos* perfectos, bien porque hemos roto todos los espejos que nos podían enseñar nuestras limitaciones y condicionamientos, bien porque nos hemos dotado de espejos que lo único que reflejan en nuestro yo agrandado hasta límites insospechados. Hemos creado una cultura de un subjetivismo sin límites, en el que el diálogo no consiste en que la razón del otro pueda suponer la corrección de mi opinión, sino en la simple manifestación de mi subjetividad: es mi opinión personal, subjetiva, una introducción que indica que nada objetivo la puede limitar, ni condicionar, ni corregir. Los diálogos se han convertido en un intercambio de manifestaciones subjetivas grandilocuentes que no caben una junto a la otra. Así es el deporte en general y el deporte de élite en particular. En tiempos en los que la religión importaba algo en la vida de las sociedades se planteaba una pregunta de difícil respuesta: si Dios es perfecto y omnipotente, ¿por qué existe el mal en el mundo? Era la pregunta de la teodicea. Una vez desaparecido Dios de la esfera pública (en eso consiste la modernidad y la aconfesionalidad del Estado) la única pregunta que cabe es la pregunta de la homodicea: si el hombre es lo único que existe, además sin pasado ni futuro, sino en un presente eterno, ¿por qué suceden las catástrofes económicas, financieras, ecológicas, de hambre, de guerras, de terrorismo que nos atenazan y de las que el deporte se olvida? Los griegos de la antigüedad tenían una respuesta: era la *"hybris"*, la soberbia humana la que provocaba los desastres. Somos nosotros en nuestra creencia de ser omnipotentes, de haber asumido el lugar dejado vacío por el Dios expulsado de la esfera pública, los que tenemos que asumir la responsabilidad de lo que hacemos y de lo que dejamos de hacer. Pero para ello necesitamos de espejos que nos muestren la distancia, el límite, nuestro condicionamiento, los espejos que hemos roto precisamente para que no nos reflejen nada de todo ello. Y por eso no nos queda más remedio que gritar siempre no he sido yo, ha sido mi hermano. Por aquí empieza el deporte como arte dramático.

Pese a que las causas para que una persona dedicada a la alta competición decida dar por terminada su etapa deportiva no han variado en exceso en los últimos lustros (hastío, lesión, imposibilidad de superarse...) las razones por las que esta persona forzaría un segundo intento sí que podrían suponer objeto de un interesante análisis, más allá de la entrevista de rigor. Se podría decir que la adrenalina que genera la competición al máximo nivel en los grandes escenarios es prácticamente imposible de simular en otras circunstancias. Digamos

que quien se acostumbra a esa sensación puede tener la necesidad de sentirla una vez la fatiga largoplacista que arrastra desaparece y la adicción a esa sensación renace de modo automático.

Por otra parte, podemos observar esa necesidad de reconocimiento que todos tenemos por parte del grupo humano al que pertenecemos y que no todo el mundo satisface igual. Hay deportistas que han llegado a declarar que necesitaban estar bajo los focos otra vez, sentirse observados, incluso a pesar de que fuera para ser criticados. Como si dijésemos que es el síndrome de Estocolmo de la presión. No está de menos comentar la existencia de las ciencias del entrenamiento y auxiliares al deporte, así como la capacidad de prevenir y curar lesiones de un modo mucho más operativo y expeditivo, que hacen que muchos que hubieran quedado seriamente impedidos en el pasado ahora puedan recuperarse de casi cualquier traumatismo.

Por último, no está de menos plantear que pese a que la estadística expone con franqueza que las segundas partes nunca fueron mejores que las primeras, todo deportista considera que volverá al menos al mismo nivel al que se fue, espoleado por la sensación de que el nivel general de su especialidad ha bajado o que resulta más fácil que antes hacer la tarea encomendada. En definitiva, el retorno es una decisión personal para satisfacer una necesidad de estar donde se estuvo, pese a que casi nunca se consigue. Esto no debería ser óbice para que la segunda etapa, a los ojos del deportista, haya sido un éxito. Y no porque ha conseguido el objetivo público que prevalece en la entrevista, sino por satisfacer necesidades mucho más humanas como sentirse integrado en una tribu.

LA TIRANÍA DEL ESPECTÁCULO

Decía Jean-Paul Sartre (y siento tener que volver a citarlo en esta Real Academia) que una imagen no es una cosa sino un acto. La frase me parece una verdad esencial en una sociedad en la que la representación expulsa cualquier reflexión sobre el sentido de la existencia. Todos estamos condenados a ser actores de un guión que otros escriben.

La gran paradoja de nuestro tiempo es que fuimos educados en una cultura de la responsabilidad, producto de los valores religiosos que imperaban en nuestro país hace 40 años, y ahora tenemos que sobrevivir en una sociedad tiranizada por la imagen y las apariencias, en la que cualquier discurso se vuelve incomprensible si no se transfor-

ma en espectáculo. En un mundo en el que la religión es un vestigio, estamos condenados a una banalidad insufrible, angustiada. Si Dios ha muerto, como decía Nietzsche, el hombre se ha convertido en un gusano a merced del ciego azar; según subrayaba Richard Dawkins en el debate con el arzobispo de Canterbury. Pero el ser humano necesita un poco de trascendencia que aporte sentido a su vida. Nos rebelamos contra una existencia animal en la que somos un insignificante eslabón de la evolución y tendemos a pensar que nuestra vida tiene que tener algún sentido. Por eso acudimos al arte, a la ciencia, a la literatura, a algo que hace resonar unas misteriosas vibraciones interiores y que nos eleva por encima de las miserias cotidianas. Escribir es también un intento de escapar a esa tiranía del azar que nos destruye. Añoro los tiempos pasados en los que los seres humanos podían soñar que luchaban por un mundo mejor. Hoy no es posible tener ideales en una sociedad desgarrada por la lógica de la rentabilidad económica y la supremacía de un espectáculo en el que todo acto queda reducido a mera imagen, como el deporte profesional. No cabe ya, por tanto, hablar en términos de verdad o mentira sino de pura representación. Lo que cuenta no es lo que se hace o lo que se piensa sino lo que se dice, lo que cada uno parece ante los demás. La apariencia (la ilusión de las candilejas) es la ley suprema que rige nuestras vidas. Nada más coherente en una sociedad en la que lo importante es la imagen, que carece de valores y que jamás ha sabido interiorizar lo que supone una democracia. En suma, una sociedad que no cree en sí misma porque confunde lo que parece con lo que es. La tarea esencial de nuestro tiempo es encontrar unos principios que confieran un poco de sentido y de ilusión a nuestras vidas, pero eso es demasiado pedir cuando cinco minutos de celebridad valen más que cualquier utopía, por eso muchas veces vibramos con el deporte.

LA IMPORTANCIA DE LA VOLUNTAD EN EL DEPORTE DE ÉLITE

La voluntad es la clave para conseguir lo que uno se ha propuesto. Es la joya de la corona de la conducta. El que tiene educada la voluntad verá que sus sueños se irán convirtiendo en realidad. La voluntad y la inteligencia forman un dúo decisivo en la geografía de la persona. A ellas se une otra pieza decisiva de nuestra psicología: la afectividad. *Afectividad, inteligencia y voluntad constituyen un tríptico esencial que nos dirige hacia lo mejor del deporte.*

¿Qué es la voluntad, en qué consiste, cuáles son los principales ingredientes que se hospedan en su interior? *La voluntad es la capacidad para ponerse unos objetivos concretos y luchar hasta irlos alcanzando.* Está claro que no es algo genético, sino adquirido. La psicología conductista la define así: *capacidad para aplazar la recompensa.* Es decir, para ir trabajando y fortaleciendo la voluntad es muy importante no buscar resultados inmediatos sino mediatos, sacrificar lo cercano por lo lejano. En esa travesía se encierra un principio que me parece muy importante: *saber esperar y saber continuar.*

Etimológicamente la palabra voluntad procede del latín *voluntas*, *-tatis* que significa *querer*. Hay una distinción muy interesante si nos vamos a los matices. *Desear* es pretender algo de forma pasajera, momentánea, esporádica, sin continuidad, es algo que asoma en el escenario de los intereses y luego se difumina. Por el contrario, *querer* es determinación, propósito firme, decisión sólida, es haber tomado la resolución de conseguir algo y entregarse a esa tarea. El inmaduro va detrás de los deseos según van apareciendo y luego los va desechando. El que tiene madurez *quiere* algo con fundamento y precisión, lo califica, lo precisa, delimita su campo y se lanza con todas sus fuerzas en esa dirección evitando la dispersión, poniendo a la voluntad por delante, para que tire en ese sentido. *El deseo es más emocional, el querer pertenece al patrimonio de la voluntad.* Dicho de forma más rotunda: voluntad es determinación.

Toda educación empieza y termina por la voluntad y en el deporte especialmente. Los padres somos los primeros educadores. *Un buen padre vale más que cien maestros.* Educar es seducir por encantamiento y ejemplaridad. Seducir con los valores, entusiasmar con las cosas que no siguen siendo valiosas con el paso del tiempo. Educar es convertir a alguien en persona, ayudarle a desarrollarse de la mejor manera posible, en los diversos aspectos que tiene la naturaleza humana. La voluntad es firmeza en los propósitos, solidez en los planes a llevar hacia delante, ánimo ante las dificultades. Todo lo grande es hijo del esfuerzo y la renuncia. Quien tiene educada la voluntad es más libre y puede llevar su vida hacia donde quiera. Cuando la voluntad se ha ido formando a base de ejercicios continuos, está siempre dispuesta a vencerse, a ceder, a dominarse, a buscar lo mejor. *No eres más libre cuando haces lo que te apetece, sino cuando eliges aquello que te hace más persona.* Aspirar a lo mejor y tener visión de futuro.

Quiero diseñar un decálogo sobre cómo fomentar la voluntad, una manera de atornillar un tema tan rico, complejo e importante como éste y que es la base del éxito deportivo.

1. *La voluntad necesita un aprendizaje gradual, que se consigue con la repetición de actos donde uno se vence y lucha y cae y se levanta y vuelve a empezar.* Esto tiene un nombre: *hábito*. Es necesario ir adquiriendo hábitos positivos de voluntad, la frecuencia y regularidad de un comportamiento positivo.
2. *Para tener voluntad hay que empezar a negarse y/o vencerse en estímulos e inclinaciones inmediatas.* Esto es realmente difícil en los comienzos. Toda educación de la voluntad tiene un trasfondo ascético, esforzado y costoso.
3. *Cualquier avance en la voluntad se hace más fácil si hay motivación.* Estar motivado es tener el arco tenso para apuntar al mejor blanco. El ejercicio de tiro con arco en nuestros objetivos se estira más gracias a los contenidos que lo motivan. ¡Lo que estudia una persona que prepara oposiciones para llegar a superarlas! ¡A lo que es capaz de renunciar en cuanto al placer de comer una persona que está motivada para adelgazar! El que sabe lo que quiere tiene la voluntad preparada para la lucha.()
4. *Es fundamental tener objetivos claros, bien delimitados, medibles y además estables.* Cuando esto es así y se esfuerza por ir hacia delante, los resultados positivos estarán a la vuelta de la esquina. La cabeza no tolera la dispersión de aquello que pretendemos conseguir. Ni tampoco querer abarcar más de lo que uno realmente puede. Aprender a renunciar es sabiduría y paz interior.
5. *Toda educación de la voluntad tiene un fondo de austero, sobrio y costoso especialmente cuando se está comenzando.* Los ríos desbordados y caudalosos de la juventud deben ser conducidos por un cauce que disciplina los impulsos y agavilla su volumen. Ahí tienen su puesto los padres por un lado y los educadores por otro. Las grandes ambiciones, las mejores aventuras brotan de un pequeño riachuelo que crece poco a poco descendiendo la montaña y que se hace ancho y crecido en el valle.
6. *A medida que uno tiene más voluntad se gobierna mejor y no se deja llevar por el estímulo inmediato.* Tener voluntad es patrocinar la alegría. El dominio de uno mismo es uno de los retos más nobles y que nos eleva por encima de las circunstancias. Se consigue así *una segunda naturaleza*. Uno no hace lo que le apetece, ni lo más fácil, ni escoge el camino más blando, sino que se dirige hacia lo excelente. Es la aristocracia de la conducta.
7. *Una persona con voluntad se da cuenta de lo importante que es el orden.* El orden empieza en la cabeza: el que no sabe lo que

quiere no puede ser feliz. Orden en nuestra habitación, despacho o lugar donde funcionamos. Orden en los horarios. Orden en no querer ser salsa de muchos guisos, ni estar desparramado en demasiados asuntos. No olvidar esto: ordenar es tirar lo que sobra y no sirve; en la duda, tirar para que haya orden.

8. *Una persona con voluntad alcanza lo que se ha propuesto si es constante.* Esto significa tenacidad, insistencia, perseverar; no darse por vencido cuando las cosas empiezan a costar, empeño, tesón férreo. Es la política de los pequeños vencimientos. De ese modo podemos decir que *somos enanos a hombros de los gigantes.*
9. Una buena y adecuada educación de la voluntad es un *indicador de madurez de la personalidad.* No hay que olvidar que cualquier avance de la voluntad se acrecienta con su uso y se hace más eficaz a medida que se incorpora con firmeza a la ingeniería de la conducta. *Una persona con voluntad llega en la vida más lejos que una persona inteligente.* Y al revés, una persona sin voluntad está siempre a merced de sus caprichos, traído y llevado y tiranizado por la *filosofía de lo que me apetece.*
10. *La educación de la voluntad no se termina nunca.* Lo que quiere decir que el ser humano no es siempre una sinfonía inacabada. Cuando el tiempo se pose amarillo sobre nuestras fotografías, que podamos decir: confieso que he intentado sacar lo mejor de mí mismo, a pesar de los pesares. Intentar hacer de la vida personal *una pequeña obra de arte,* cada uno según sus capacidades y exigencias. Trabajo de artesanía psicológica. *Nihil difficile volenti,* leí en una casa italiana en el frontispicio de su entrada: nada es difícil si hay voluntad. Buena parte del éxito o del fracaso en la vida personal y deportiva depende de la educación de la voluntad.

EL ORIGEN CIENTÍFICO DEL APRENDIZAJE SOCIAL Y EMOCIONAL DEL DEPORTE DE ÉLITE

Es difícil cuando uno examina la historia de la evolución pensar en un acontecimiento más importante que esta entrada, a saco, en el mundo emocional de los niños, que permite la aplicación por primera vez del Aprendizaje Social y Emocional, gracias a que se han producido tres descubrimientos a lo largo de los últimos 20 años que tienen

muchísimo que ver con la posibilidad de aplicar esta programación emocional en las escuelas.

En primer lugar hemos descubierto la plasticidad cerebral. Por primera vez, se ha podido zanjar el debate, casi eterno, entre aquellos que creían que nuestra conducta era el reflejo fiel de nuestra programación genética y cerebral y los que creían que nuestra conducta era el resultado de nuestra experiencia individual. Ahora sabemos que con nuestra experiencia individual podemos incidir también sobre nuestro cerebro, que podemos modificar nuestra manera de pensar y que, por tanto, podemos aplicar un programa de Aprendizaje Social y Emocional.

Nuestro cerebro es un órgano extraordinariamente complejo. Durante los primeros meses de desarrollo fetal se crean billones de neuronas a un ritmo vertiginoso, y a los dos años de vida el cerebro ha alcanzado el 80% del tamaño de un cerebro adulto. En un santiamén, los recién nacidos progresan hasta convertirse en personitas que corren, hablan y aprenden. Todo ello gracias a la capacidad de nuestro cerebro para generar nuevas conexiones neuronales al interactuar con nuestro entorno. Además, el éxito evolutivo de nuestra especie radica en la capacidad que hemos desarrollado para llegar a comprender en nuestras mentes las intenciones, deseos o creencias del prójimo y para compartir sus sentimientos. Estas habilidades, componentes fundamentales de nuestra inteligencia social y emocional, son unas herramientas absolutamente necesarias para que tengamos éxito en nuestra interacción con la sociedad.

De hecho, algunos educadores se están dando cuenta de que, mediante la enseñanza del Aprendizaje Social y Emocional, se puede mejorar positivamente en la manera que tenemos de relacionarnos con los demás. Pero, ¿por qué la interacción social actúa como catalizador para el aprendizaje? Se sabe que los niños aprenden aplicando tres tipos de destrezas: imitación, atención compartida y comprensión empática. Mediante la observación y la imitación, los niños captan y asimilan información de manera muy eficaz, sobre manera la información deportiva. La atención compartida al mismo objeto o evento proporciona un espacio común para la comunicación y la enseñanza, y por último, la interacción con otras personas nos enseña a regular nuestras propias emociones, de vital importancia para poder desarrollar con plenitud y de forma adecuada nuestra inteligencia social y emocional. El teórico evolutivo Mark Pagel opina que nuestras habilidades, apoyadas por el desarrollo del lenguaje, favorecieron la aparición y el desarrollo de la

cultura hace 200.000 años, evento que marcó un antes y un después en la evolución de los humanos modernos.

El segundo experimento tuvo lugar en la universidad de Columbia y duró casi 20 años. De allí surgió otra constatación fundamental: sin autoestima, sin seguridad en uno mismo, será imposible lidiar con el vecino, con los compañeros, con el resto de la empresa... Debemos impregnar a la gente de la curiosidad necesaria para profundizar en el conocimiento y en el amor de los demás.

El tercer experimento es más reciente y quizá el más importante. Hemos descubierto la riqueza de procesos cognitivos complejÍsimos que se desarrollan en el inconsciente. Contribuyen a que en él se fijen conocimientos adquiridos sin apereibirnos de ello. Por ello resulta que nos podemos fiar de la intuición, con lo cual hemos abierto un mar de posibilidades nuevas para comprender y desarrollar el Aprendizaje Social, Emocional y Deportivo.

Lo paradójico y lo más bello de lo que está ocurriendo, es el consenso universal que se ha fraguado en torno al hecho de que se sabe que la aplicación del Aprendizaje Social, Emocional y Deportivo en las escuelas y las corporaciones conducirá, está conduciendo ya, a una disminución de los índices de violencia en el planeta y a un aumento de los indicios de altruismo y de solidaridad con los demás. El deporte une a la Humanidad.

LA INFINITUD DEL TIEMPO Y LOS RECORDS DEL DEPORTE DE ÉLITE

Todas las preguntas que cualquier individuo puede hacerse se resumen en una: ¿Qué es el tiempo? De la respuesta a esta cuestión depende el sentido de nuestra vida. He desarrollado a lo largo de mi existencia una percepción dolorosamente consciente del paso del tiempo, hasta el punto de que me despierto de madrugada y tengo una noción casi exacta de la hora que es sin mirar al reloj. Pero eso sólo guarda relación con la medida del tiempo y no con su esencia intrínseca. El filósofo francés Bergson sostenía que la vida es "*duración*", o sea, la sensación subjetiva del transcurso del tiempo que cambia con la edad. Lo que yo me he preguntado muchas veces es por el origen y el final del tiempo, si es que el mismo concepto no es una categoría subjetiva del conocimiento, una forma *a priori*, como creía Kant. Albert Einstein corroboraba parcialmente esta tesis

más de cien años después al afirmar que el tiempo es una variable relativa a la masa y la velocidad del observador.

Brian Greene, profesor de física y matemáticas de Columbia, sostiene en *La realidad oculta* que el tiempo es infinito porque está ligado a una serie de universos paralelos que se crean, se expanden y se destruyen. Según la concepción de Greene, el tiempo sería como un recorrido circular sin principio ni fin en infinitos universos regidos por las mismas leyes de la física y de la materia. Esos universos serían esencialmente iguales al que podemos observar con nuestros sentidos y albergarían (según el cálculo de probabilidades) copias idénticas de nuestro planeta y de sus habitantes. La idea del tiempo en este marco conceptual, muy ligado a la física cuántica, implica que los individuos somos una mera combinación casual de moléculas que se produce en un instante de la eternidad y en uno de los millones de universos que existen.

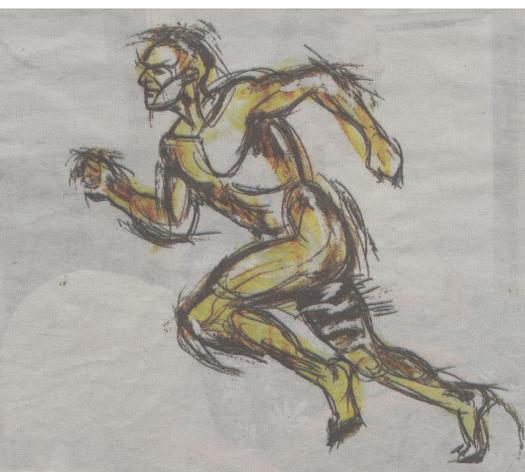
Vivimos a lo largo de una fracción infinitesimal de tiempo que nada significa en un universo en el que podríamos estar viajando billones de años a la velocidad de la luz sin llegar a sus confines. Y además jamás lograríamos mantener ningún tipo de contacto con esos millones de mundos paralelos que existen en diferentes dimensiones. Stephen Hawking y otros físicos defienden una idea muy parecida del cosmos a la del profesor Greene. Todos ellos hablan de una fuerza gravitatoria negativa que sería el origen de múltiples *Big Bangs*. Pero lo que me interesa resaltar son las consecuencias de esta teoría, que conlleva que el hombre es un mero accidente, producto de unas combinaciones bioquímicas aleatorias en un proceso de duración ilimitada.

Si se piensa que el tiempo ha existido siempre, que siempre existirá y que un billón de billones de años no es nada en el contexto de la eternidad, es inevitable sentirse abrumado. Somos, por tanto, un rayo de luz que brilla durante un momento en la oscuridad de un mundo sin límites. Ello me produce angustia pero también alivio porque todo pasa a ser empeño inútil en ese magma en el que existimos como un capricho de las infinitas combinaciones de la materia.

Si pensamos en el tiempo y el deporte, sobre manera en el atletismo, y los records mundiales (velocidad), yo me siento no solamente abrumado sino como un hombre sin reacción.

EL DEPORTE Y LA PATRIA HORMONAL

Yo no sé si eso que llamamos “*los mercados*” es un ente sensible a los golpes de Rafa Nadal en las pistas en las que lucha, combate y juega, pero estoy seguro de que la raqueta del balear ayuda a sostener en el extranjero la idea de una España entusiasta y competitiva, capaz de grandes cosas cuando se enfrenta a rivales externos. A veces la idea de la patria se asienta sobre símbolos clásicos, como el clamor coral de las canciones o el ondear exultante de las banderas. Puede ocurrir que eso no sea suficiente y entonces se necesita la irrupción de los héroes deportivos como factor de cohesión nacional. Hay un cierto paralelismo entre la pujanza económica de un país y su potencia deportiva, lo que se traduce en que la decadencia de un pueblo puede preverse echando un vistazo a su medallero olímpico. España ha entrado en barrena económica por obra de innumerables políticos ágrafos y corruptos en todas las comunidades autónomas, sin excepción, y de banqueros trileros que robaron todo lo que pudieron con guante blanco y guante negro. Sin embargo, nuestro país todavía mantiene con aliento su vigor atlético, no sé si gracias a que nuestros deportistas se sustraen a la corrosión de las disputas internas, o porque somos un pueblo que vuelca en las canchas el entusiasmo del que carece para enardecerse en la vida cotidiana. El caso es que conservemos cierta lucidez para el entusiasmo colectivo, aunque sólo sea para relanzar frente al mundo un ruidoso patriotismo del sudor urdido a golpes de raqueta y de



Emil ZATOPEK

balón. Incapaces de elaborar un patriotismo intelectual, pregonemos al menos ese pundonor que de donde viene no es de la fría inteligencia, sino de un rincón gomoso y oscuro de nuestro metabolismo. Esa pedagogía de la patria como sudada conquista deportiva no es nueva en nuestro espíritu colectivo. A los españoles siempre se nos ha dado bien organizarnos en torno al desorden. Será por eso que en España la idea de la patria no es una razonada conquista de la inteligencia, sino el feliz resultado de un desarreglo hormonal.

ÍDOLOS DE LA NUEVA GENERACIÓN

A las masas siempre les resulta más asequible lo concreto que lo abstracto, lo que se puede ver y tocar que los atributos abstractos de los dioses, los objetivos cercanos que los lejanos. De ahí el valor sempiterno de las reliquias, que no son una invención de la Iglesia Católica.

Nos cuenta Pausanias en *Descripción de Grecia* que los escirros, antiguo pueblo griego, no querían revelar a los atenienses el lugar donde yacían enterrados los huesos de Teseo, quien los había liberado del terror del Minotauro al que tenían que pagar un tributo en doncellas. Un día el ateniense Cimón vio que un águila escarbaba con el pico y revolvía con las uñas la tierra en la cima de una colina, y lo consideró como una señal del cielo. Entonces fue a picar donde había visto actuar al águila y, al poco de estar trabajando, fue a dar con un ataúd de piedra, el cual contenía un esqueleto con una lanza de bronce y una espada. Era el esqueleto de Teseo. Los atenienses lo llevaron con todos los honores a Atenas y lo enterraron en un templo al que llamaron el Recinto de Teseo.

La Iglesia cristiana, desde muy temprano, rindió culto a los mártires, testigos de la fe que ella predicaba. Por eso sus restos mortales, las reliquias, siempre disfrutaron de especial veneración entre los creyentes. A lo largo de la Historia, se han hecho innumerables guerras para defender y conseguir reliquias. Los santuarios y los lugares modernos de peregrinación están rodeados de tiendas y mercados en los que los peregrinos pueden comprar toda clase de recuerdos: imágenes, reproducciones del santuario, tallas del santo patrón del santuario. Muchos niegan que en Santiago estén los restos del Apóstol. “*Si restos hay, serían los de Cucufate*”, dicen algunos historiadores. “*Me da lo mismo; lo que importa es la fe*”, me dijo un peregrino. “*Eso ya no existe, nadie le da importancia; es más, a penas se comprende por qué*

la gente hacía guerras, mataba y se dejaba matar por las reliquias”, me manifestaba un taxista. Los motivos por los que hoy se rinde culto a ciertas reliquias son diferentes de los de antaño, pero el culto sigue. Los posmodernos vuelven a tener en gran estima las reliquias. Así, las camisetas de los futbolistas son expuestas en vitrinas, guardadas como reliquias; y muchos compraron una brizna de hierba cuando cambiaron el césped al campo después de ganar la Copa de Europa. La camiseta con la que llega a París el vencedor del Tour, la camiseta que Maradona vestía cuando fue *la mano de Dios*, la guitarra de un divino de la música, el vestido de la gran estrella de una magnífica película... Hay multimillonarios (y a veces gente que necesita lo que tiene para comer) que pagan sumas fabulosas por objetos que pertenecieron a tal o cual personaje. Las gentes se sacan de las manos las reliquias que luego terminan tirándolas al borde del camino, porque no saben qué hacer con ellas, como ocurre en *Blow-up* de Antonioni. Las gentes acuden en peregrinación a santuarios en los que se concentran gran cantidad de reliquias: por ejemplo, el museo del Barça, el más visitado de la Ciudad Condal. *Mutatis mutandis*, es como visitar un santo al que le cuelgan exvotos del cuello, de los brazos y se los atan a las piernas.

Loa alrededores de los estadios los días de partido se llenan de chiringuitos que venden camisetas de los ídolos, bufandas, pancartas, gorros, todos alusivos al equipo de su devoción. Los diarios deportivos, conociendo la devoción de sus lectores, lanzan, ciñéndose a las exigencias del momento, colecciones de vasos, medallas y obras de arte, alusivos al equipo. Hay hinchas que han convertido su casa en un altar de reliquias; han llenado su casa de colecciones. Estos ídolos son los grandes filósofos de nuestro tiempo. Cualquier gesto, acción o palabra del ídolo tiene una resonancia inusitada en la sociedad, muy especialmente en el grupo de sus fans incondicionales. Cualquier declaración suya hace titulares en los más importantes diarios. Los ídolos justifican las ilusiones y las esperanzas de un pueblo sin ilusión y sin esperanza porque sus hazañas crean un círculo mágico en el que lo posible para el hombre llega a una intuición válida y se transfigura. Dice Nietzsche: “*La humanidad no existe por amor de sí misma sino que el fin está en sus cumbres, en los grandes individuos, en los santos, y en los artistas*”. Las agencias de turismo organizan viajes y excursiones para visitar los lugares donde vivieron, por donde pasaron y donde están enterradas gentes famosas. En nuestros días la gente no entiende de santos ni de científicos, sino de ídolos televisivos. Los ídolos no sólo son imitados en el vestir sino hasta en la manera

de pensar, de actuar. En los primeros puestos de las listas de los 100 españoles más influyentes suelen aparecer siempre algunos deportistas. No figuran en tal lugar de honor por sus aportaciones intelectuales ni por las obras sociales que hasta ahora hayan hecho, sino por la admiración, devoción y entrega incondicional de miles de seguidores que les convierten en objeto de culto y devoción.

Maradona es considerado en Argentina como un semidiós. Incluso existe la Iglesia Maradoniana, que celebra el 29 de octubre, víspera del nacimiento del héroe... Sus fieles dividen nuestra era en antes y después de *Dieguito*. En Nápoles se dice que a su llegada se licuó la sangre de San Genaro. En sus años de gloria fue el rostro más popular del planeta. Se forjó la leyenda, después de saber sus aventuras con la droga y la vida peligrosa, de que moriría joven, como los elegidos de los dioses. No hace mucho se podía ver en las pantallas *Camino de San Diego* sobre los prodigios obrados por Maradona desde que ha colgado las botas. En Argentina, algunas casas dedican su altar doméstico a *San Diego*.

De ahí que estos ídolos no tengan vida privada. Al introducirnos a estos personajes en casa miles de veces cada día, los medios de comunicación convierten a los futbolistas, y a otras estrellas, en alguien tan próximo y tan familiar como los objetos y casi como las personas de casa. Asumimos sus éxitos y sus fracasos como propios aunque están lejos y no remedian nuestros problemas. La vida de cada uno ha de dar sentido a lo que le ocurre. Pero, por el contrario, el sentido de la vida de mucha gente depende de lo que le ocurre, de lo que hace su ídolo. De ahí el vacío existencial en que se sumen y los actos vandálicos que llevan a cabo cuando aquél deja de funcionar, y también la parcialidad con que se miran las cosas. "*Lo que hacen los míos está siempre bien. La culpa es de los otros*", dicen los aficionados ante las decisiones del árbitro.

El culto a las reliquias y la idolatría actuales son una de las manifestaciones del nihilismo en que vive instalada parte de la sociedad posmoderna. "*Yo no voy a misa pero voy al Barça*", me respondió mucha gente cuando le pregunté por sus prácticas religiosas. Parece la historia de una expiación: están buscando castigarse, hacer penitencia por algo o por alguien. Es la historia del caos y del azar. No somos nosotros quienes decidimos; siempre son otros quienes lo hacen por nosotros. "*Estamos vivos de milagro*", dice uno de los personajes de *No hay paz para los malvados*. La recuperación del sentido a través del héroe, la afirmación del yo revistiendo de carne y hueso un personaje

de ficción, esta especie de respeto divino por los futbolistas... son una transformación del respeto a lo sagrado. El ídolo es un dios reducido a la medida del hombre, haciendo realidad el dicho clásico: *“El hombre es la medida de todas las cosas”*. La idolatría es la adoración o el culto tributado a entidades, objetos, imágenes, personas o elementos naturales que se consideran dotados de poder divino. El idólatra no se aleja de Dios sino que se acerca a él de manera indebida. La imagen de un héroe puede vehicular intereses espurios, nobles, políticos o religiosos.



F.Copi y G. Bartali



V. Blanco Echevarría “El Cojo”



El Dr. Manuel Vitoria asistiendo al portugués J. Agostinho. Vuelta ciclista a España 1971.

¿EL FINAL DEL PRINCIPIO?

Fue en un curso del Collège de France, en la Rue des Écoles, donde escuché por primera vez el término *entropología*. La persona que utilizaba esta palabra era Claude Lévi-Strauss. Han pasado más de treinta años desde entonces y las reflexiones del autor de las *Mitológicas* han adquirido tintes proféticos. La tesis fundamental de Lévi-Strauss en aquel seminario era que el desarrollo histórico del ser humano se basa en la *DESTRUCCIÓN*, la gran fuerza que mueve la Historia. Lévi-Strauss sostuvo que la antropología o ciencia del hombre había devenido en entropología o ciencia de la extinción, convertida en el signo de nuestro tiempo. El pensador francés veía en el Holocausto, el agotamiento de los recursos naturales y en la colonización del Tercer Mundo la constatación de su análisis teórico. Si el hombre se había construido a sí mismo tras el dominio del fuego y el lenguaje, los avances tecnológicos y la civilización occidental tenían para él un componente autodestructivo que llevaba a la extinción de la vida. Cuando observo los destrozos que está provocando esta crisis económica, me da la impresión de que Lévi-Strauss tenía bastante razón. Hay un componente negativo y demoníaco en nuestra organización social que nos lleva a ese final catastrófico que ya figura en los mitos primigenios de nuestros orígenes. Para no remontarnos tan atrás, Sigmund Freud acuñó el término *instinto de muerte* para poner nombre a las pulsiones destructivas que existen en todo ser humano. Freud sostenía en *El malestar en la cultura* que el empuje de Thanatos era superior a Eros, el instinto de placer.

Hay en todo el desarrollo de nuestra civilización una tensión entre las fuerzas de la destrucción y el impulso básico de hacer el bien y asociarse con el prójimo. Pero la gran cuestión es cuál de esas dos tendencias contrapuestas se impone sobre la otra. El dilema queda planteado por Hamlet cuando se pregunta con una clarividente economía del lenguaje: “¿Ser o no ser?”.

Vivimos en tiempos en los que el no ser, las fuerzas destructivas ha convertido la Historia en el epílogo de la entropología straussiana. Prometeo no es ya el símbolo de la liberación de la tiranía y de la autonomía de la razón, como escribía Marx, sino el signo de la devastación de la Naturaleza, del fuego como aniquilación e incluso como instrumento de dominación. El gran mito de nuestro tiempo es el progreso. Se acepta comúnmente que vivimos mejor que nuestros antepasados cuando lo cierto es lo contrario: estamos atrapados por

la técnica y la lógica de la economía que nos lleva a la autodestrucción. La crisis es el reflejo del cáncer que padece nuestra sociedad, cuyas células están alteradas por una escala de valores que nos han enloquecido. Pero tal vez la entropología sea reversible y lo que parece el final es, en realidad, el comienzo del hombre que (como Fénix) renace de sus cenizas por la fuerza de Eros. Algo de eso pasa con el deporte y su evolución que en algunos casos es disparatada, ridícula, amoral y sin base científica alguna que chocha totalmente con lo que acabo de presentar en esta comunicación. Veamos qué ocurre con el alpinismo de nuestros días en algunas facetas en las que acudo a ustedes para reflexionar.

ASÍ Y AQUÍ NACIÓ EL ALPINISMO

El alpinismo, tal y como hoy lo entendemos, constituye una actividad reciente. Tuvo su origen en los Alpes (de ahí el apelativo de quienes lo practicamos) en el último tercio del siglo XVIII. Lo curioso es que nació fuera de todo contexto social o histórico. Fue el suyo un parto aislado, sin mediar circunstancias desencadenantes, producto de la semilla sembrada por un solo hombre, Horace Bénédict de Saussure, secundado por un grupo de precursores.

Saussure tenía sólo 20 años cuando sintió la llamada de la montaña. Botánico, físico, geólogo y matemático, pertenecía a la sociedad acomodada de Ginebra, su ciudad natal, desde la que podía contemplar la cúpula nívea y virginal del Mont Blanc. El 24 de julio de 1760, ardiendo en deseos de verla de cerca, se desplazó a pie a Chamonix. Aquel día comenzó su gran aventura, su irrazonable historia de amor con la cumbre soberana de los Alpes.

Por su posición social y económica, el joven ginebrino estaba en condiciones de ofrecer una recompensa a quienes encontrasen el modo de acceder a la cima de sus desvelos. Pero la idea de penetrar en aquel mundo de hielos triturados y posibles dragones ocultos en sus anfractuosidades era demasiado nueva y revolucionaria, por lo que, durante años, su propuesta cayó en saco roto.

Por fin, y tras incontables vicisitudes, Saussure pudo cumplir su sueño. A las 11 de la mañana del 1 de agosto de 1787, acompañado de 18 guías, el sabio de Ginebra, ya con 47 años a cuestas, pisaba la cima del Mont Blanc. “¡Qué momentos para una ferviente meditación!”, escribiría más adelante. “¡De cuántas fatigas y privaciones no me

compensaron aquellas breves horas! El alma se eleva y, en medio del majestuoso silencio, uno cree oír la voz de la naturaleza y convertirse en su confidente”. He aquí, condensado en sus propias palabras, el hecho nuevo y trascendental que iba a conferir a la actividad alpina derecho de ciudadanía entre las ocupaciones a las que los seres humanos podían dedicarse legítimamente.

En el Mont Blanc, pues, nació, hace ahora 225 años, esa mezcla de pasión, deporte y filosofía de la vida que hoy llamamos alpinismo. Sin embargo, no debemos olvidar que el alpinismo no es un deporte olímpico. No está incluido en los JJOO de invierno con la nieve como testigo y organizados por el COI. Es un deporte sin espectadores. Carece de animadores que acompañen al alpinista cuando se enfrenta solitario a la cumbre. El escalador que corona una montaña, por difícil y peligrosa que sea, no recibirá como premio a su hazaña ni una medalla de oro, ni de plata, ni de bronce. El alpinista compete en solitario contra los elementos cada día más peligrosos de una montaña y cuyo fin es hollar la cumbre al precio que sea y con todas sus consecuencias, incluso la muerte.



LOS CICLISTAS COMEN VATIOS

En su proyecto de fin de carrera, el ingeniero alemán Ulrich Schoberer quiso comprender el lenguaje del cuerpo humano. Era 1986 y el deporte se abría a la modernidad. Schoberer creó el SRM, un medidor de la potencia que un ciclista aplica en cada pedalada. Fue como poner la oreja en la pierna del deportista y escuchar lo que le decía. Un traductor. Desde entonces, el SRM y otros potenciómetros se han convertido en el idioma en que se comunican los deportistas con sus propios cuerpos. El SRM sirve para oír lo que le cuenta el interior de sus ciclistas.

La técnica le ha dado un nuevo sentido al entrenamiento. El SRM se instala en el eje del pedalier de la bicicleta (bielas). Y transmite los datos a una pequeña pantalla anudada al manillar: frecuencia cardiaca, cadencia de pedaleo, velocidad, kilometraje... y, claro, los vatios de potencia. La clave. Las matemáticas. Un caballo de potencia son 746 vatios. Un esprintero alcanza los dos caballos bajo la pancarta de meta. La cilindrada de un coche, de un *“dos caballos”*. En el velódromo, los especialistas en la prueba del kilómetro llegan a los 2.000 vatios. Son culturistas sobre ruedas. En el ciclismo del nuevo siglo todo se mide. El potenciómetro manda en la vida de un ciclista profesional. Es su médico, su dietista y su preparador físico. Le dicta desde lo que tiene que desayunar hasta cuánto debe pedalear. Incluso le advierte sobre enfermedades ocultas. La pantalla que lo ve todo. Y los datos acaban en los ordenadores del médico, del dietista y del preparador. Ahí empieza el proceso de traducción de datos: los vatios cantan. Al médico le sirven para saber si algo va mal en el motor de sus corredores. Cruza los vatios con la frecuencia cardiaca. Mide el esfuerzo que ha necesitado para realizar un determinado trabajo. Si, por ejemplo, el ciclista está en un tramo llano, de potencia media, pero su corazón bombea a un ritmo alto, hay algo que no está ajustado. Puede sufrir fatiga o estar incubando una enfermedad. El potenciómetro da la alarma.

La medición de los vatios también le sirve al nutricionista para confeccionar un menú diario a la medida de cada corredor. El SRM le habla del gasto energético de cada etapa. Si ha ido en fuga, si ha subido puertos. De los vatios a las calorías quemadas durante el esfuerzo. Visto lo que ha consumido un ciclista ese día, le diseña la cena de esa noche y el desayuno de la mañana siguiente. Cada corredor tiene una tabla personalizada. Las dietas medias van de las 3.500 calorías de una jornada normal a las 6.000 de una gran etapa del Tour.

El nutricionista puede detectar también algunas alteraciones. En ocasiones, un ciclista que acumula fatiga come menos. La desgana. Y si no ingiere lo suficiente, aumenta el cansancio. No se recupera. Es un círculo sin salida. Los especialistas en alimentación calibran cada cucharada. En una etapa llana, el organismo tira de las grasas y los hidratos de carbono como fuente principal de energía. En una jornada alpina, recurre más a los hidratos (azúcares). De ahí la importancia de una alimentación exacta. Que no sobre ni falte un gramo de proteínas, azúcares o grasas. Y que estos tres elementos estén bien distribuidos. No es lo mismo una grasa que otra. Un ejemplo: un cerdo de granja, que apenas sale de la cochinería, da un jamón con casi toda la grasa rodeando la zona magra. En cambio, un cerdo “*pata negra*”, que pasa el día al trote por la dehesa hozando en busca de bellotas, da un jamón con la grasa mejor distribuida por el esfuerzo físico: con finas vetas blancas dentro de la parte magra. Esa grasa es más fácil de usar, de quemar. El “*pata negra*”, claro, corre más. Está mejor entrenado.

El tercer especialista que tira de los datos del SRM es el preparador físico, el que diseña los entrenamientos. Hace una valoración cualitativa de los datos del potenciómetro. Mide el grado de esfuerzo. Si ha sido máximo o relativo. Si la potencia desarrollada es la adecuada para ese momento de la temporada. Es decir, si el coche corre lo que, según el ingeniero, debe correr. O si está por encima o por debajo de lo esperado. Es un chequeo diario al motor humano. Una especie de auditoría física y continua. Los datos de cada entrenamiento y cada carrera de cada ciclista son volcados en un ordenador. Lo que dice el SRM va a misa y hasta a la mesa. La vigilancia es tal que, si el corredor da su visto bueno, sus valores durante una carrera pueden seguirse en directo en la página web de la empresa SRM. Pero, claro, sus rivales también verían su estado físico real, su fortaleza o su debilidad. Y eso es secreto. El SRM es una cuestión personal, el diario íntimo donde cada ciclista escribe lo que se entrena, lo que compite, lo que descansa y hasta lo que come.

ATLETISMO. ATLETAS CON PRÓTESIS. OSCAR PISTORIUS

Agnesia congénita de peroné de Oscar Pistorius

En contra de lo que se ha venido publicando sobre el inicio de las secuelas del aparato locomotor de Pistorius, que hacían referencia al

atropello siendo niño en la vía pública por un tranvía o un accidente laboral en su juventud, nuestra cátedra de Medicina Deportiva puede concluir que las secuelas se deben a una malformación congénita que se denomina *Agenesia Congénita de Peroné Bilateral* que por no ser frecuente no deja de tener la importancia del caso que presento y que adquiere un relieve excepcional por su repercusión deportiva.

Respecto a la agenesia congénita de peroné (A.C.P.), los especialistas no se han puesto de acuerdo respecto a su etiología. Muchos trabajos consideran que es una anomalía adquirida como resultado de una lesión accidental al embrión entre la sexta y la decimoséptima semana de su evolución. Ingalls sugiere como causa un sutil insulto al embrión posiblemente por anoxia. Según Bedouelle, la aplasia se debe a una alteración primitiva de un gen en el cigoto, así se explicaría la posibilidad de que ésta anomalía se pudiera transmitir con la herencia, si bien no hay evidencia de que la herencia juegue algún papel de importancia en esta deformidad. De manera experimental las lesiones teratógenas tales como radiaciones, inoculación de insulina, trastornos dietéticos han producido agenesia congénita de peroné. Se piensa también que el factor etiológico podría actuar entre la sexta y la séptima semana, ya que el anclaje de las extremidades ocurre en este periodo. Middleton postuló la teoría de que la aplasia de peroné es un defecto secundario a una lesión primaria de los músculos de la extremidad que no maduran ni aumentan de tamaño. La hemimelia longitudinal peroneal fue presentada por Coventry y Johnson como la más frecuente de las ausencias congénitas de huesos largos. Es más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 2 a 1 y se ha observado una mayor incidencia en el lado derecho. La agenesia congénita de peroné se presenta unida a otras malformaciones, como la incurvación de la tibia, deformidades del pie de diversos tipos, desde el pie talo equinovaro hasta la ausencia de los últimos dos o tres pilares externos del pie, trasposición lateral del extensor largo de los dedos y del extensor propio del primero causadas por la deformidad en valgo del pie tal como lo describió Gruca, deficiencia del crecimiento... etc. Si hay ausencia de la parte externa del pie, los músculos peroneos laterales no se desarrollan. Los músculos peroneos están acortados y frecuentemente se adhieren en situación anormal a la cara lateral del calcáneo. Todas estas anomalías externas, además de la cintilla de Bedouelle, son las responsables de las desviaciones en valgo que ocurren en el proceso de alargamiento, y que deben ser, en caso necesario intervenidas quirúrgicamente. Thompson describe en los casos

más severos una fosita en la piel a nivel del vértice de la convexidad en la tibia que no está adherida a ésta, aunque según Freund primitivamente fue sitio de adherencia entre piel y hueso. La piel de esta zona está embriológicamente afectada y es menos extensible por su malformación congénita, necrosándose con facilidad aún sin tensión. La característica más importante anatómicamente de esta anomalía congénita es que el peroné está sustituido total o parcialmente por una banda fibrosa que va desde el margen lateral de la porción superior de la tibia a la cara posteroexterna del calcáneo. Esta banda es tirante, firme e inelástica y puede contener trozos de cartílago y rara vez hueso. Esta banda es independiente y está separada del tendón de Aquiles. Las deformidades se vuelven fijas entre el segundo y tercer año de vida por contractura de los músculos, cápsulas y ligamentos. Según Thompson existe un retraso en la osificación de la extremidad afecta. Bedouelle hace hincapié sobre los importantes riesgos de pseudoartrosis cuando sea necesario hacer una osteotomía para corregir la incurvación de la tibia, siendo mayores en edad temprana. A la hora de un alargamiento son más importantes en cuanto a las posibles complicaciones que puedan producir las alteraciones congénitas de las partes blandas rígidas, fibrosas e inextensibles.



O. Pistorius con tres años, después de la amputación bilateral de extremidades.



Sus primeras prótesis para poder practicar atletismo.



Medalla de Oro en los Juegos Paralímpicos de Pekín (400 m).

USAIN BOLT. RELÁMPAGO DE AGOSTO Y PREPARADO PARA VOLAR. LA COJERA INVISIBLE

Al nacer, Usain Bolt pesó 4,3 kilos. Un bebé voluminoso, como sus padres y su abuelo, un gigante de 1,93 metros. Creció como si tuviera prisa. Fuerte, alto, fibra. Parecía perfecto... y no lo era. La zona lumbar de su espalda se desarrolló torcida. Sin saberlo hasta tiempo después, el niño fue diagnosticado de escoliosis. Estaba des-nivelado; su fantástico cuerpo nació mal estibado. Y se desequilibró. *“Tengo la pierna derecha más corta que la zurda”*, repite Bolt. Casi centímetro y medio de diferencia. Ahí está su talón de Aquiles. Y por ahí han ingresado en su arquitectura física todas las lesiones que sufre. Dicen los especialistas que Bolt no tendrá una carrera larga, que sus achaques lumbares y de ciática acabarán con los músculos (isquios) de sus piernas y con sus tendones. Bolt, el maravilloso Bolt que vino desde el futuro para romper todas las plusmarcas en Pekín, está cojo. Y no lo supo hasta los 18 años, cuando ya era la sensación del atletismo jamaicano. Cada vez que aumentaba la intensidad de sus sesiones de velocidad, se rompía. Se desesperó. En su cabeza se formó una idea: entrenar duro es igual a lesionarse. Pero Friz Coleman, su férreo entrenador, no le dejó sestear. Más pesas, más gimnasio. El indolente Bolt aumentó su desgana: empezó a esquivar los entrenamientos o llegar tarde. Aun así, le llevaron a unos Juegos, los de Atenas 2004, que él no quiso nunca correr. Tenía 17 años. Hizo el ridículo: en las series de clasificación de 200 metros notó un pinchazo y entró al trote. Eliminado. La prensa jamaicana le tachó de blando, de gallina, cobarde.

Bolt se recluyó en casa. Notaba las miradas con sorna de sus vecinos cada vez que salía. Vivió en el sofá. Hasta que cambió de entrenador. Había oído hablar de un tal Glen Mills, el hombre que le iba a resucitar. Mills es un alquimista. Fue capaz de coger a un velocista menudo como Kim Collins (1,74 metros y 65 kilos) y hacerlo campeón del mundo en París 2003. Ahora, llamaba a su puerta el caso contrario, un chaval de músculos de cristal que era además demasiado alto, Bolt (1,96 metros y 92 kilos). La velocidad era entonces coto de anatomías hipermusculados de talla media. Pitbulls. Un pivot, un galgo, no parecía tener sitio.

Mills lo buscó. Llevó a Bolt a Alemania, a la consulta del médico, Muller-Wohlhahrt, que le habló por fin de su invisible cojera. Las lesiones habían acentuado la escoliosis. Bolt estaba mal hecho. In-

creíble. Aplicaba cerca de un 10% más de fuerza con la pierna larga. Tranqueaba pese a ir a toda velocidad.

Mills y el médico germano le dieron la vuelta al cuerpo de Usain. El talento jamaicano se dedicó a compensar la zona débil de su físico. Cambió sus hábitos: miles de ejercicios abdominales y lumbares para formar una faja de músculos que protegiera su espalda. Horas y horas de estiramientos. Toda su vida se centró en ese punto. Construyó un nuevo cuerpo en torno a su escoliosis. El resto ya lo tenía, vino de serie al nacer: las fibras blancas de contracción muscular que le convierten en una bomba y un fémur infinito. La palanca. Es capaz de mover la pierna con la cadencia de un atleta “bajito” (1,80) pese a medir un palmo más. Sólo había que enderezar aquella serpiente que le corría por la espina dorsal. Tres años después de aquel diagnóstico, Bolt batió las plusmarcas de 100, 200 y 4x100 en los Juegos de Pekín 2008. El cojo volador: en 2009 rebajó aún más la marca de 100, hasta los 9.58. Un salto gigantesco.

Pero su caprichoso cuerpo volvió a resentirse en la aproximación a los Juegos de Londres. La escoliosis no tiene solución. Morirá con ella. Bolt es así. Está torcido. Por eso, los especialistas pronostican una vida deportiva breve para el mayor talento físico que ha dado este siglo. El más veloz del planeta es cojo. “Dios, seguramente, ha querido equilibrar las cosas”, resumió Bolt en una entrevista a “L'Équipe”. John Smith, el mítico entrenador de los grandes velocistas estadounidenses, dijo de Bolt: “*Es una anomalía de la naturaleza*”. Una bala tan veloz como mellada.

Los 100 metros suscitan la fascinación inicial y reservan la admiración última. Al lema olímpico *citius, altius, fortius* debería añadirse *velocius* sea cual sea el metraje de la carrera. Y ninguna como la de los 100 metros, la más corta e irreversible y, por lo tanto, la más intensa del atletismo. Los 100 metros han surtido al atletismo de figuras subyugantes, ejemplares mitológicos asociados metafóricamente a los fenómenos eléctricos de la naturaleza y a los animales más rápidos de la creación. Seres relacionados siempre con la ruptura mínima de barreras máximas. La Historia registra nombres que permanecen en la memoria del auténtico deporte rey cuando ellos hace tiempo que han muerto o siguen envejeciendo inexorablemente. **Donald Lippincott** (10.6 en 1912). **Charles Paddock** (10.4 en 1923). **Eddie Tolan** a finales de los años 20. **Ralph Metcalfe**, que toma su relevo tras disputarle la supremacía. Y **Jesse Owens**, con sus 10.2 en 1936 y sus cuatro medallas antirracistas de los Juegos de Berlín. **Armin Hary**, 10 segundos justos en 1960. Y

toda la oleada de relámpagos negros que van aún más aprisa hasta que **Jim Hines** (9.95) rompe, en México '98, ya con cronometraje electrónico, esa barrera de los 10 segundos que era como la barrera del sonido: un muro que separaba lo real de lo desconocido. Tendríamos que esperar 42 años para que un blanco atravesara esa pared. El francés **Christophe Lemaitre** realizará 9.97 en 2010.

¿Decíamos relámpagos negros? En México, por primera vez, todos los finalistas, ocho, fueron de color. Al principio pareció una curiosidad. Luego resultó una tendencia. Más tarde supuso una norma que prácticamente se ha extendido a las semifinales y a las series clasificatorias. Desde Hines a la actualidad, EN 44 AÑOS, EL RÉCORD DE 100 METROS SE HA MEJORADO EN 37 CENTÉSIMAS. Hasta la huracanada aparición de **Bolt**, en 2008, es decir, en 40 años, lo había hecho en 23 centésimas. O sea, alrededor de media centésima por año, prueba evidente de la dificultad de la empresa.

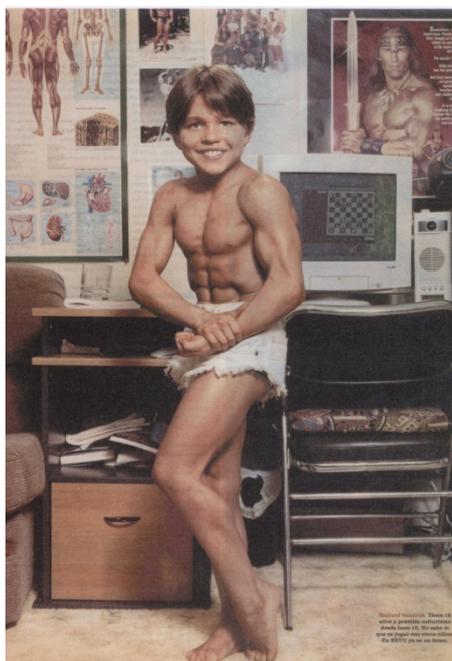
Pero en sólo 13 meses, los que van de julio de 2008 a agosto de 2009, período en el que concentró sus tres plusmarcas sucesivas, Bolt pasó de 9.72 a 9.58, con un 9.69 intermedio. Mejoró su récord en 14 centésimas. Una barbaridad. Una locura. Curiosamente, los dos últimos registros los consiguió en la misma fecha, el 16 de ese mes de agosto. Primero en los Juegos de Pekín. Posteriormente, en el Mundial de Berlín. *El Relámpago* brilla en agosto. En Londres, frente a otros siete fenómenos atmosféricos de distinto resplandor, asumía que el interés de la carrera residía no tanto en si él podía ganar como en si podía perder. No es que la gente (el aficionado, la prensa, el mundo entero) deseara que cayera derrotado, sino que esa posibilidad real añadía al atractivo intrínseco de la prueba un excitante suplemento de incertidumbre. Pero Bolt venció. Y lo hizo de un modo que no admite debate, con la segunda mejor marca de su vida y dejando atrás a una pléyade de estrellas que se comportaron como tales. Excepto por los 9.58 que siguen siendo récord mundial, nunca se ha corrido con mejores marcas en una final olímpica o mundialista. **Powell** estropeó la tormenta perfecta, la que hubiera colocado a ocho hombres por debajo de los 10 segundos. Se lesionó. Quizás sí o quizás fue otra justificación de su habitual apocamiento. Pero Bolt fue el relámpago que iluminó al mundo en una noche de agosto. Pero ¿cuándo terminará esta lucha contra el tiempo?

Usain Bolt pertenece a la estirpe de los deportistas demasiado conscientes de sí mismos. Es decir, de los que encuentran en el éxito una laguna de Narciso en la que enamorarse del propio reflejo. Esto no es un reproche: precisamente porque es así, y porque tiene el

infantilismo como coartada, la gente adora a Usain Bolt. Brama con sólo oír su nombre. Le ríe las gracias cuando, sabiéndose observado por la cámara, gesticula, actúa. El público goza con ese microclima escénico con el que el jamaicano, en realidad no hace sino prolongar una forma de extroversión inventada por Cassius Clay, cuyos repentismos dialécticos no están en Bolt.

Este favorito del estadio da siempre la impresión de estar en el patio del recreo, jugando como si no lograra atraer la atención del planeta entero durante los 10 segundos escasos que tarda en recorrer la rapidísima pista de Stratford. En las semifinales de los 100 metros lisos, disputadas con una temperatura inferior a los 20 grados, algo fría para la explosión de la velocidad, la suficiencia fue el mensaje psicológico con el que cada candidato al oro trató de impresionar a sus rivales. Pero sólo Bolt pasó los instantes previos al pistoletazo, cuando en el estadio se hace un silencio reverencial y estalla toda la pirotecnia de los flashes, tonteando la cámara. Según avanzaba la noche, la temperatura, que debe haber sido la más baja de los Juegos contemporáneos, no superaba jamás los 18 grados. Las semifinales de los 400, paradójicamente, estuvieron protagonizadas por un atleta que llegó el último en su serie y que habita en una dimensión hartamente doliente que la de Bolt: Oscar Pistorius, *Blade Runner*, el hombre que nació con una malformación que le obliga a correr con una prótesis de carbono y que luchó, no por ganar metales, sino por llegar a sentirse un atleta más de los que desfilan en la ceremonia inaugural. El homenaje espontáneo se lo rindió el caribeño de Granda Kirani James, ganador de su serie (44.49), que pidió a Pistorius quedarse con el dorsal que llevaba su nombre escrito.

La final de los 100 fue el prodigio anunciado por las semifinales, una estampida con cinco hombres, por debajo de 9.90. Una de las carreras más exigentes de la historia del olimpismo, que se benefició de las ahora absurdas dudas acerca del estado de forma de Bolt, pues los corredores, sintiéndose algo más igualados, se volvieron más competitivos. Bolt, llegando desde atrás después de la salida, apabulló en ochenta metros hasta quebrar el récord olímpico con 9.63. Blake (9.75) completó el inconmensurable dominio jamaicano, la jovialidad del éxito, a la que sólo entristece ese cierto malditismo que persigue a Asafa Powell y hace de él una versión olímpica del *Pupas*: tropezó en la salida y se lesionó durante la carrera, pobre ángel caído del paraíso en el que Bolt, feliz y travieso, hace a la grada el regalo de sí mismo.



Este niño, sin infancia, es un ser artificial formado por anabolizantes, STH, corticoides y demás fármacos administrados por técnicos médicos y manos criminales que desgraciadamente serán la base del futuro deporte de élite en un mundo civilizado si no conseguimos descubrirlos, acusarlos y condenarlos. Son los niños anabólicos y creo sinceramente que esta Real Academia debe conocer lo que está pasando con estos niños que nunca han sido ni serán niños.

BIBLIOGRAFÍA

- ARMENGOL, J.C. y SANTOS, M.A. Historia y personajes de los Juegos Olímpicos. Londres 1908.
- BROUSSARD, PHILIPPE. El vuelo histórico de Mikel Powel. R.O. 1971.
- CAJIGAL, J.M. El Olimpismo ante la sociedad contemporánea. En actas del curso 1982/83 de la A.O.E. C.O.E. 1989.
- CAJIGAL, J.M. Deporte, Pedagogía y Humanismo. Madrid 1966.
- CAJIGAL, J.M. Obras selectas. Madrid C.O.E. 1996.
- CAJIGAL, J.M. El deporte en la sociedad actual. Madrid 1875.
- CHANDLER, WILLIAM. Historia de los Juegos Olímpicos. Madrid 1968.
- CRATTY. E.J. Social dimension of physical activity. Nueva Jersey 1967.
- COUBERTIN, Pierre. Memorias olímpicas. Traducción al castellano de José María Soler, Madrid 1975.

- COUBERTIN, PIERRE. *Pédagogie sportive*. Paris 1922.
- DIEM, CARL. La renovación de los Juegos Olímpicos. En *Los Juegos Olímpicos*. Madrid, pp 49-58. 1972.
- DUPUIS, P. *La aventura olímpica*. Grijalbo 1990.
- GARDINER, E. NORMAN. *Athletics of the ancient world*. Oxford 1930.
- HARRIS, H.A. *Grek athletes and athletics*. Londres 1964.
- VITORIA, M. y GARCÍA MANSO, J.M. *El doping en los deportes de fuerza y resistencia*. Centro de Estudios Olímpicos de la UPV/EHU. 2009.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

La conferencia de García Sagredo me ha parecido de un interés extremado porque en los últimos años estamos mucho más acostumbrados a discutir sobre genes que sobre la estructura que los alberga. Oír hablar sobre cromosomas desde un punto de vista moderno y actualizado me ha parecido fascinante, a ello sin duda ha contribuido también la extraordinaria capacidad pedagógica con la que se ha expresado clasificando conceptos que en algunos textos parecen oscuros.

Agradeciéndoles su atención y su presencia, se cierra la Sesión.

XXII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 27 DE NOVIEMBRE DE 2012

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

PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LA NEUROCIRUGÍA
PAST, PRESENT AND FUTURE OF THE NEUROSURGERY

Por el Ilmo. Sr. D. GREGORIO RODRÍGUEZ BOTO

Académico Correspondiente

Resumen

En este trabajo se realiza un recorrido tanto histórico como actual por las principales patologías que trata la Neurocirugía, es decir, los traumatismos craneoencefálicos, los tumores craneoencefálicos, la patología vascular cerebral, la patología del líquido cefalorraquídeo y la malformativa, la neurocirugía funcional, la patología degenerativa espinal, los traumatismos raquímedulares, los tumores raquímedulares y finalmente, la patología del Sistema Nervioso Periférico y Autónomo. Además, se hace referencia a lo que puede ser la Neurocirugía en un futuro no muy lejano. Por último, se añaden algunas notas referentes a la investigación en Neurocirugía.

Abstract

In this work a both historical and current journey for the main pathologies regarding the Neurosurgery is achieved, that is to say, the head injuries, the brain tumors, the cerebrovascular diseases, the pathology concerning the cerebrospinal fluid and malformations, the functional neurosurgery, the degenerative spine disease, the spine injuries, the spine tumors and eventually, the pathology of the Peripheral and Autonomic Nervous System. Also, references to what can be the Neurosurgery in a not very distant future are taken into account. Finally, some notes about investigation in the Neurosurgery field are added.

INTRODUCCIÓN (1-3)

Definición de Neurocirugía

En el programa docente del año 2003, elaborado por la Comisión Nacional de la Especialidad de Neurocirugía, se define ésta como “aquella disciplina de la Medicina y especialidad de la Cirugía que se ocupa del estudio y tratamiento (esto es, prevención, diagnóstico, evaluación, terapéutica, cuidado intensivo y rehabilitación), de las enfermedades quirúrgicas o potencialmente quirúrgicas del Sistema Nervioso Central, Periférico y Autónomo, incluyendo sus cubiertas, vascularización y anejos como la hipófisis, así como del manejo operatorio y no operatorio del dolor, cualquiera que sea la edad del paciente”.

De este modo, la Neurocirugía contempla el tratamiento de pacientes adultos o pediátricos con trastornos del Sistema Nervioso que comprenden la patología del encéfalo, las meninges, el cráneo y sus aportes vasculares, incluyendo las arterias carótidas y vertebrales, la patología de la hipófisis, la patología de la médula espinal, la columna vertebral y sus meninges, así como la patología de los nervios periféricos en toda su extensión.

Evolución histórica e individualización conceptual de la Neurocirugía

La Neurocirugía es una especialidad que se inicia como tal a finales del siglo XIX. Sin embargo, antes de esa época hemos de considerar una serie de hechos que podemos calificar como antecedentes históricos de la actividad neuroquirúrgica. Así, la trepanación craneal, considerada como la más antigua operación de la cual existen huellas comprobadas, se remonta a la prehistoria de la humanidad, en concreto al período paleolítico (12.000 años a.C.) aunque puede decirse que su época de máximo esplendor se alcanza en el período neolítico (6.000 a 2.500 años a.C.).

La Neurocirugía está íntimamente ligada a todas las ciencias relacionadas con el Sistema Nervioso: Neuroanatomía, Neurofisiología, Neurohistología, Neuropatología, Neurología, Neurorradiología, Psiquiatría y otras. Pero todas estas disciplinas no deben ser consideradas respecto de nuestra especialidad como límites o fronteras, pues ellas se integran en mayor o menor grado, histórica y conceptualmente, en la misma Neurocirugía.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que si bien los primeros pasos de nuestra especialidad fueron dados por cirujanos generales, sólo surge una auténtica Neurocirugía cuando el conocimiento y estudio del Sistema Nervioso, llámese o no Neurología, se iguala o antepone a la habilidad técnica de aquéllos. Es así, que la Neurología y la Cirugía son las dos especialidades que convergen y se unen en la Neurocirugía. Por consiguiente, no puede considerarse a estas especialidades como límites o fronteras de la nuestra, pues de ellas se sirve y a ellas impulsa. De este modo, es preferible hablar de relaciones de nuestra especialidad con otras especialidades, más que de límites o fronteras que la historia siempre demuestra cambiantes según el desarrollo de los conocimientos científicos. Además, y por razones obvias, es indudable que nuestra especialidad se relaciona con otras especialidades como Traumatología, Cirugía Maxilofacial, Otorrinolaringología, Cirugía Plástica, Anestesia y Reanimación y otras, cuyos profesionales colaboran con nosotros día a día en el desarrollo de nuestra labor asistencial.

PATOLOGÍAS PROPIAMENTE NEUROQUIRÚRGICAS (4,5)

Traumatismos craneoencefálicos

Quizás, la patología traumática craneal sea una de las enfermedades más antiguas de la historia de la humanidad, tan clásica como el hombre mismo. Además, puede decirse que es probablemente la patología neuroquirúrgica por antonomasia. Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) constituyen uno de los principales problemas médicos en los países industrializados, siendo consecuencia en su inmensa mayoría, de los accidentes de tráfico. Debemos considerar, además, que un elevado número de los pacientes que sobreviven a estos accidentes van a presentar graves secuelas neurológicas que en su mayor parte serán permanentes. De hecho, el TCE grave es la causa más frecuente de morbi-mortalidad en sujetos menores de 40 años, en los países industrializados. Su incidencia en nuestro país, se estima entre 200 y 400 casos por 100.000 habitantes y año, de los cuales, el 10% son graves. Para su clasificación, manejo terapéutico y fines pronósticos, se ha hecho imprescindible la "Escala de coma de Glasgow". Además, en estos pacientes es crucial la monitorización cerebral para poder tratar adecuadamente la hipertensión intracraneal acompañante.

Tumores craneoencefálicos

La incidencia de los tumores cerebrales oscila entre 5 y 10 casos anuales por cada 100.000 habitantes y aproximadamente la mitad de ellos derivan de las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, células endimarias), por lo que se denominan genéricamente como “gliomas”. El 50% de los gliomas serán glioblastomas, la neoplasia primaria más frecuente del Sistema Nervioso Central, cuyo pronóstico es infausto. Sin embargo, de forma aislada, la neoplasia cerebral más frecuente va a ser la metástasis (30% del total). Existen además otras estructuras intracraneales, como las meninges, plexos coroideos, hipófisis, glándula pineal, etc., que pueden ser origen de neoplasias. Especial relevancia tienen los tumores cerebrales en la edad infantil, que generalmente asientan en la fosa posterior. En los niños, los tumores intracraneales son la segunda neoplasia del organismo en frecuencia (20%) tras las leucemias y los tumores sólidos más frecuentes (50%). Desde un punto de vista fisiopatológico, el cuadro clínico de un tumor intracraneal va a estar condicionado fundamentalmente por la existencia de un conflicto de espacio, ya que las estructuras nerviosas en las cuales se desarrollan están contenidas en una estructura rígida, la calota craneal. Este conflicto de espacio se traduce por un cuadro de hipertensión intracraneal, caracterizado por cefalea, vómitos, obnubilación progresiva, edema de papila, diplopia, etc., y se verá matizado clínicamente por factores que van a depender, por una parte, de la biología de cada tipo tumoral (que condicionará la rapidez de instauración del cuadro en función de la mayor o menos malignidad) y por otra, de su localización anatómica dentro del encéfalo (que determinará la aparición de síntomas y signos focales, el posible desarrollo de hidrocefalia por interferencia a la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), etc.).

Patología vascular cerebral

Las hemorragias intracraneales representan una causa importante de morbilidad y mortalidad. El *hematoma intracerebral espontáneo* se define como la extravasación de sangre en el interior del parénquima encefálico. Tiene una incidencia anual de 15 casos por 100.000 habitantes y generalmente se interpreta como “hemorragia hipertensiva”, por considerarse que en su mayor parte se relacionan con la hipertensión arterial. El 20% de los accidentes cerebrovasculares agudos son debidos

a estas lesiones hemorrágicas. Por otro lado, la rotura de un aneurisma (dilatación anómala de la pared arterial) cerebral en el espacio subaracnoideo da lugar a otra entidad típica, la *hemorragia subaracnoidea espontánea*. Es ésta una entidad que reviste especial gravedad, con una incidencia anual entre 10-12 casos por 100.000 habitantes. Otras causas de hemorragias intracraneales propiamente neuroquirúrgicas son las *malformaciones arteriovenosas* (comunicaciones anormales entre el territorio arterial y el venoso, en las que falla el desarrollo del lecho capilar perpetuando así las primitivas comunicaciones arteriovenosas fetales), que al romperse pueden causar hemorragias intracerebrales y/o subaracnoideas.

Patología del LCR y patología malformativa

El término *hidrocefalia* fue introducido por Hipócrates para describir un estado patológico caracterizado por la presencia de gran cantidad de líquido intracraneal. Actualmente, la hidrocefalia representa un desequilibrio entre la producción y reabsorción del LCR, en la que se produce una dilatación del sistema ventricular. Una clasificación de las hidrocefalias que se utiliza comúnmente es la de “hidrocefalias comunicantes” e “hidrocefalias no comunicantes”. Las “comunicantes” serían aquellas en las que hay libre paso desde el sistema ventricular al espacio subaracnoideo y su problema fundamental estriba en la dificultad para reabsorber el LCR (hipo-reabsortivas). Por el contrario, en las “no comunicantes” existe una obstrucción al paso del LCR en cualquier punto del sistema ventricular y por eso, a estas hidrocefalias se les llama también hidrocefalias “obstructivas”. Otra forma de clasificar las hidrocefalias es según la presión intracraneal: así tenemos hidrocefalias con aumento de esta presión que se denominan “hipertensivas o hiperpresivas” (típicamente las obstructivas) e hidrocefalias “normotensivas o normopresivas” (las hipo-reabsortivas propias del adulto o mejor dicho, del anciano). Mención aparte merece el término de “hidrocefalia ex-vacuo”, que se emplea para designar la dilatación ventricular que aparece en pacientes de edad avanzada, como consecuencia de la atrofia cerebral, y que no puede considerarse como una verdadera hidrocefalia.

La *siringomielia* es un cuadro patológico que consiste en la presencia de cavidades en el interior de la médula espinal, ocupadas por LCR. Clásicamente se ha incluido su estudio dentro de las malformaciones

de la región occípito-cervical, aunque tal vez deba ser clasificada con más propiedad entre las alteraciones de la circulación del LCR. En cualquier caso, suele asociarse a malformaciones óseas de esa región. La localización centromedular de las cavidades da origen a un cuadro clínico peculiar, llamado "síndrome siringomiélico", en el que típicamente se produce una alteración de la sensibilidad termoalgésica y en la que los pacientes, por ejemplo, llegan a producirse verdaderas quemaduras en las manos sin dolor alguno.

El hecho de que el Sistema Nervioso sea una estructura altamente compleja condiciona que, en el curso de su desarrollo, puedan originarse múltiples *malformaciones craneoencefálicas*, ya sean causadas por factores endógenos (alteraciones genéticas) o bien por factores exógenos (infecciones, alteraciones nutricionales, agentes químicos, radiaciones, etc.). Se estima que en los países desarrollados, las malformaciones craneoencefálicas son responsables del 75% de las muertes que tienen lugar durante el período fetal y del 40% de los fallecimientos durante el primer año de vida.

Respecto a las *malformaciones raquímedulares*, se suelen agrupar dentro del concepto de "espina bífida", debido a que, por lo general, la malformación raquímedular tiene como denominador común un defecto en el arco posterior vertebral. Cuando los cuadros malformativos tienen una expresión a simple vista, por la presencia de una herniación hacia el exterior de las estructuras intrarraquídeas, hablamos de "espina bífida abierta" o "espina bífida manifiesta". Por el contrario, existen múltiples malformaciones en las que el defecto en el cierre del canal raquídeo solo puede apreciarse mediante técnicas radiológicas, por lo que se la conoce como "espina bífida oculta".

Neurocirugía funcional

Aunque el término "Neurocirugía funcional" puede resultar equívoco, suele aplicarse a cualquier intervención neuroquirúrgica cuya finalidad principal es modificar diferentes aspectos funcionales del Sistema Nervioso. Es quizás, el ámbito de la Neurocirugía con más proyección de futuro a día de hoy. Generalmente, se enmarcan aquí las intervenciones neuroquirúrgicas sobre el dolor (neuralgia del trigémino, dolor tras cirugía lumbar, dolor por desaferentización, dolor oncológico,...), las que tratan trastornos del movimiento o del tono muscular (enfermedad de Parkinson, temblores, distonías,...), las destinadas a

las crisis epilépticas (“cirugía de la epilepsia”) y las que tienen por objeto los cuadros psiquiátricos (“psicocirugía”). Además, podemos incluir en este campo cualquier intervención neuroquirúrgica en la que se monitorizan diversas funciones neurológicas de los pacientes con el fin de preservarlas.

Patología degenerativa espinal

La degeneración artrósica de las vértebras, que recibe el nombre de *espondilosis*, se combina muchas veces con la lesión degenerativa de los discos intervertebrales y con el final propio de la misma, la *herniación discal*. La consecuencia directa de que este fenómeno sea connatural al envejecimiento del ser humano y de que éste sea cada vez más longevo, es que la patología degenerativa espinal es sumamente frecuente y de hecho, es la patología que con más frecuencia tratamos los neurocirujanos. Además de su alta incidencia y prevalencia, las implicaciones sociales, laborales y económicas que conlleva, obligan a cualquier médico en su práctica diaria a enfrentarse con ella antes o después. Puede decirse que en sentido estricto, la hernia discal es la protrusión o salida de parte del disco intervertebral fuera de su lugar habitual. Se produce característicamente tanto en la columna lumbar como en la cervical. En sujetos jóvenes, lo habitual es que existan hernias discales sin patología espondilótica acompañante. De esta forma, la hernia discal lumbar constituye la causa más frecuente de lumbociática entre los 20 y 60 años de edad. En cambio, en los pacientes de mayor edad, casi siempre las alteraciones del disco intervertebral van a asociarse a degeneraciones artrósicas vertebrales, causando un cuadro de compresión medular y/o radicular por estrechez o estenosis del canal cervical o del lumbar. Así, la espondilosis es la causa más frecuente de compresión medular (paraparesia espástica) o radicular, a nivel cervical, por encima de los 50 años de edad.

Traumatismos raquimedulares

La incidencia de los traumatismos raquimedulares es proporcional al grado de desarrollo industrial de un país. En España, esta incidencia se estima en 5 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. Las principales causas son los accidentes de tráfico, los laborales, los deportivos

y las caídas. Típicamente son lesiones propias de adultos jóvenes, entre 20 y 30 años de edad, con más frecuencia en los varones. La mortalidad global de esta entidad oscila entre el 5 y 20%, dependiendo del nivel lesionado, siendo mayor para los segmentos superiores (los cervicales). En lo que respecta a la morbilidad, es decir, a las complicaciones neurológicas de los traumatismos raquimedulares, se produce en alrededor del 20% de los casos y es más frecuente en las lesiones cervico-dorsales que en las lumbares.

Tumores raquimedulares

Dentro de los tumores raquimedulares, hemos de distinguir entre los que son propios del Sistema Nervioso (los que se originan en la médula espinal, en sus raíces o en sus cubiertas meníngeas) y los que son propios del raquis o del espacio epidural (por tanto, afectan secundariamente a las estructuras nerviosas). De forma global, los tumores raquimedulares más frecuentes son las *metástasis vertebrales*. Dentro del primer grupo, es decir, de los propios del Sistema Nervioso, distinguimos tumores intradurales-extramedulares (neurinomas y meningiomas) y tumores intradurales-intramedulares (ependimomas y astrocitomas). Se acepta que se presentan en una proporción aproximada de 1/10 respecto a sus homónimos intracraneales y que son anatomopatológicamente iguales a ellos.

Patología del Sistema Nervioso Periférico y Autónomo

La cirugía del *Sistema Nervioso Periférico* incluye la patología traumática del plexo braquial y lumbosacro, las neuropatías periféricas por atrapamiento, los traumatismos de los nervios periféricos y la patología tumoral de los mismos. En lo que respecta a la patología del *Sistema Nervioso Autónomo*, prácticamente está relegada al tratamiento de la hiperhidrosis palmar.

La “Neurocirugía del futuro”

La “Neurocirugía del futuro” puede decirse de alguna forma que ya es presente, como las “suites neuroquirúrgicas” en las que se in-

tegra todo el equipamiento tecnológico que actualmente requiere el tratamiento neuroquirúrgico de un paciente, incluida la resonancia magnética intraoperatoria. No obstante, si miramos hacia adelante me atrevo a decir que el abanico de posibilidades tecnológicas futuristas puede llegar a ser prácticamente ilimitado. En este sentido, me refiero expresamente a intervenciones neuroquirúrgicas realizadas por robots que incluso pueden llegar a practicarse a distancia (“telerrobótica”).

LA INVESTIGACIÓN EN NEUROCIRUGÍA (1-3)

Desarrollo de la investigación en Neurocirugía

La labor investigadora de los neurocirujanos ha constituido siempre un pilar fundamental para el progreso de la especialidad. Hoy día, la nueva práctica clínica se apoya no sólo ya en la investigación básica, que es la que nos proporciona el conocimiento fisiopatológico, sino también en la investigación clínico-epidemiológica, por lo que el neurocirujano deberá estar inmerso en un ambiente científicamente motivador, en el que se aplique de manera rutinaria la nueva metodología científica que ha cambiado las bases de la práctica clínica en la última década de manera sustancial. La epidemiología clínica, que alguien definió como “la ciencia de hacer predicciones sobre un paciente individual basadas en grupos de pacientes”, se ocupa de la aparición de la enfermedad, su distribución, causas, historia natural, diagnóstico, pronóstico y tratamiento, permitiendo mejorar la calidad de las decisiones clínicas y generando así un conocimiento científico sobre el proceso global de la práctica clínica. El conocimiento de esta disciplina y la familiarización con el paradigma de la medicina basada en la evidencia, resultan imprescindibles para el desarrollo de la labor investigadora del neurocirujano.

Las diferentes líneas de investigación neuroquirúrgica a desarrollar deben surgir espontáneamente según las aficiones y preferencias de cada neurocirujano. Es misión del responsable jerárquico respectivo tanto aportar ideas como corregir errores, pero jamás imponer o coartar iniciativas.

Por último pero no menos importante, no hay que olvidar que el resultado de toda investigación, ya sea clínica o experimental, debe ser plasmado en publicaciones y en comunicaciones a congresos. Muchas veces hemos oído que no debemos prodigar las publicaciones

y es verdad que una labor investigadora viene definida por unas publicaciones selectas, con estricto rigor científico y no necesariamente numerosas. Pero quienes afirman esto, olvidan a veces nuestra doble misión docente e investigadora. La revisión de un tema concreto de nuestra especialidad, la simple aportación de un caso clínico peculiar o el mero planteamiento de una hipótesis, pueden justificar una publicación que aunque tal vez tenga escaso valor en cuanto al aspecto investigador, responde y completa plenamente tanto al ámbito asistencial neuroquirúrgico como al docente.

Objetivos y campos de la investigación neuroquirúrgica

El objetivo de la investigación en Neurocirugía estriba en la adquisición de conocimiento nuevo sobre el Sistema Nervioso así como en el desarrollo de tecnologías que permitan no sólo mejorar el diagnóstico y tratamiento de los enfermos con trastornos propios del ámbito neuroquirúrgico, sino también el de otras enfermedades ajenas a su campo de acción directo. El neurocirujano ha jugado en el pasado y deberá seguir jugando un papel relevante en el diseño de nuevos métodos terapéuticos, interviniendo desde la conceptualización del nuevo abordaje terapéutico hasta el desarrollo de la tecnología para llevarlo a cabo.

Uno de los ámbitos de investigación neuroquirúrgica consiste en llevar al campo de la investigación básica (el laboratorio), los problemas aprendidos o surgidos en el escenario clínico o en el quirófano. El conocimiento de la anatomofisiología del sistema trigeminal, derivado del estudio de los problemas planteados por el tratamiento de la neuralgia del V par craneal, es un ejemplo de investigación básica originada en un problema clínico.

Otro nivel de investigación es el trabajo de laboratorio simulando un trastorno clínico, que permite confirmar o refutar una hipótesis clínica. En este sentido, el estudio experimental del vasoespasmio cerebral que sigue a la hemorragia subaracnoidea es un ejemplo paradigmático.

Otro campo de investigación viene representado por trabajos de investigación clínica planeados para dilucidar las bases fisiopatológicas o bioquímicas de trastornos neurológicos específicos, como por ejemplo, el ictus oclusivo. Las modernas tecnologías de imagen como la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética funcional-espectroscopia o la monitorización bioquímica como la microdiálisis,

permiten realizar en el escenario clínico estudios de flujo y metabolismo cerebral que eran inimaginables hasta hace tan sólo una década.

Otra esfera de investigación neuroquirúrgica consiste en la creación de bancos o bases de datos de pacientes con diversas patologías intracraneales (traumática, vascular, tumoral, extrapiramidal, etc.), la realización de estudios tipo meta-análisis, la elaboración de guías o recomendaciones de práctica clínica y la realización de ensayos clínicos que examinen la eficacia y seguridad de nuevos agentes farmacológicos para la prevención del daño cerebral secundario-terciario o menos comúnmente, de nuevos procedimientos quirúrgicos. Entre los diferentes estudios que pueden desarrollarse, basados en grupos de individuos, se incluyen los propiamente experimentales (ensayos en los que el investigador manipula el factor de intervención y aleatoriza la distribución de los sujetos en los grupos experimental y control), los cuasi-experimentales, en los que existe manipulación de la intervención pero no se realiza distribución aleatoria de los sujetos y los estudios observacionales de diferentes tipos, bien descriptivos (transversales, ecológicos, series de casos), bien analíticos (estudios de cohorte, estudios de casos y controles). Desgraciadamente y debido a múltiples causas, la mayoría de los neurocirujanos sólo van a poder llevar a cabo estudios observacionales. No obstante, esta actividad investigadora puede ser suficiente si no es posible realizar otro tipo de investigación clínica o básica.

Finalmente, otro ámbito de investigación estriba en expandir las bases tecnológicas de la Neurocirugía. Ejemplos de creación tecnológica por parte de los neurocirujanos en épocas recientes son los clips aneurismáticos, los sistemas de derivación del líquido cefalorraquídeo, el microscopio quirúrgico, las guías de estereotaxia y la radioterapia estereotáxica. Estas innovaciones tecnológicas han permitido, entre otras cosas, disminuir la morbi-mortalidad ligada a muchos trastornos neuroquirúrgicos. El neurocirujano debe, en cualquier caso, ser requerido para evaluar la eficacia y seguridad de los nuevos desarrollos tecnológicos introducidos en su especialidad y para ello, debe tener la formación adecuada al respecto.

El laboratorio de Neurocirugía experimental

En Neurocirugía, como en cualquier otra rama de la Medicina, la investigación es absolutamente necesaria si queremos hacer avanzar nuestra disciplina. Por ello, además de fomentar la investigación clínica

derivada de nuestra función asistencial, es muy conveniente la creación de un laboratorio de Neurocirugía experimental, donde se desarrollen diversas líneas de investigación. En el laboratorio experimental, los neurocirujanos deberán buscar nuevos modelos experimentales aplicables a la clínica, ensayar nuevas técnicas quirúrgicas o simplemente adiestrarse en los procedimientos microquirúrgicos. Ha de respetarse a quienes opinan que el clínico debe dedicarse a la labor asistencial y que la investigación debe quedar a cargo de los cultivadores de las disciplinas básicas, pero a mi parecer, lo ideal sería combinar ambas cosas en la medida de lo posible. Creo que en Medicina, la auténtica investigación nace como necesidad de solucionar los múltiples problemas que se nos plantean a la cabecera de nuestros enfermos. Es más, el médico dedicado a las disciplinas básicas debería estar integrado o en estrecha comunicación con los departamentos clínicos, pues sólo de ellos obtendrá planteamientos cuya resolución han de colmar sus expectativas como médico y no sólo como científico o biólogo. Lo contrario no es menos cierto y ambos aspectos se enmarcan dentro de lo denominado actualmente como *Medicina traslacional*.

BIBLIOGRAFÍA

1. BOTO, G.R.: Memoria de Proyecto Docente e Investigador. Universidad Complutense de Madrid, 2007.
2. LAÍN ENTRALGO, P.: Historia Universal de la Medicina. Editorial Salvat. Barcelona, 1975.
3. OBRADOR ALCALDE, S.: Comienzo y evolución de la moderna Neurocirugía. En: "Tumores Intracraneales". Editorial Paz Montalvo, 1955.
4. VAQUERO, J.: Patología quirúrgica del sistema nervioso. Editorial universitaria Ramón Areces. Madrid, 2006.
5. IZQUIERDO ROJO, J.M.; MARTÍN LÁEZ, R.; PINTO RAFAEL, J.I.: Neurocirugía básica para residentes. Sociedad Española de Neurocirugía, 2007.

XXIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE DICIEMBRE DE 2012

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

POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: FROM GENETICS TO
DIALYSIS

POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE: FROM GENETICS TO
DIALYSIS

Por el Ilmo. Sr. D. ALBERTO ORTIZ ARDUAN

Académico Correspondiente

Resumen

La poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) es la causa genética más frecuente de enfermedad renal crónica terminal. Además, la enfermedad renal crónica causa poliquistosis renal adquirida. Avances recientes en nuestra comprensión de la patogenia de la PQRAD han identificado al cilio primario como un orgánulo fundamental en la cystogénesis, y han caracterizado vías patogénicas a nivel molecular, celular y tisular. Estos avances han facilitado el diseño de ensayos clínicos que eventualmente permitirán un tratamiento eficaz de la enfermedad. Un ensayo publicado en 2012 ha demostrado que el bloqueo de los receptores de vasopresina con tolvaptan enlentece el crecimiento de los quistes y la pérdida de función renal.

Abstract

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic cause of end stage renal disease. In addition, end-stage renal disease is complicated by acquired polycystic kidney disease. Recent advances in our understanding of the pathogenesis of ADPKD have identified the primary

cilium as key to cystogenesis, and have defined the molecular, cellular and tissue pathogenesis of the disease, leading to the design of clinical trials that may ultimately lead to effective therapy of the disease. In 2012 a key trial has shown that blockade of vasopressin receptors with tolvaptan slows the rate of cyst growth and may slow the loss of renal function.

Excelentísimo señor presidente, excelentísimos e ilustrísimos señoras y señores, señoras y señores, agradezco la oportunidad de estar aquí para actualizar la poliquistosis renal, una enfermedad conocida desde hace tiempo pero en la que se ha avanzado recientemente. El riñón de la poliquistosis renal autonómica dominante (PQRAD) está lleno de quistes y es mucho más grande que un riñón normal. En la poliquistosis hereditaria renal autosómica dominante, primero aumenta el tamaño del riñón y se llena de quistes y luego se pierde la función renal. En la poliquistosis renal adquirida, primero disminuye el tamaño del riñón y se pierde la función renal y a continuación comienzan aparecer quistes. Aunque el aspecto de los riñones es tan diferente, es muy posible que compartan elementos patogénicos comunes, lo que puede tener interés para el tratamiento tanto de la poliquistosis renal como de la enfermedad renal crónica en general. Desde este punto de vista quería presentar un marco conceptual de la enfermedad renal crónica. La enfermedad renal crónica (ERC) es el principal factor de riesgo para el fracaso renal agudo (FRA). A su vez, el FRA favorece la progresión de la ERC. La ERC al progresar se complica con una poliquistosis renal adquirida que en es una enfermedad pre-cancerosa y se complica con cáncer renal. El cáncer renal suele ocurrir después de varios años de estar en diálisis y con frecuencia es bilateral. La PQRAD es una causa de ERC. Hay evidencia experimental de que el FRA puede favorecer la progresión tanto de la PQRAD como de la poliquistosis renal adquirida. A mi en la facultad me explicaron por un lado el FRA, por otro lado la poliquistosis renal, en otra lección diferente el cáncer renal. Es muy posible que todos estos elementos estén interconectados. De hecho, estudios transcriptómicos han mostrado similitudes entre estas entidades. O sea que es muy posible que estas enfermedades aparentemente dispares tengan rasgos patogénicos comunes que nos permitan mejorar su tratamiento, que en este momento es inexistente para muchas de ellas.

¿Qué es un quiste renal? Es una cavidad llena de líquido rodeada de epitelio, en este caso tubular renal, no comunicado con la vía urinaria. Ya el hecho de que el quiste renal esté lleno de líquido nos

indica algo sobre la patogenia. Las células del túbulo renal están diseñadas para reabsorber, para recuperar de la luz del túbulo el exceso de agua y de moléculas que se han filtrado en el glomerulo. Entonces, ¿cómo es posible que estas células diseñadas para recuperar de la luz del túbulo estén rodeando un quiste que esta lleno de fluido?, ¿Cómo es posible que no reabsorban ese fluido sino que más bien estén contribuyendo a que se llene?

La presencia de 1-2 quistes simples renales es relativamente frecuente a partir de los 60 años de edad. Hasta ahora no se le ha dado importancia, pero sabemos que con la edad empeora la función renal. Es muy posible que estos quistes que aparecen con la edad sean una manifestación frustrada de la poliquistosis renal adquirida. Es también posible que alguno de estos quistes que aparecen con la edad sean formas leves de poliquistosis renal hereditaria. En la poliquistosis renal hereditaria hay múltiples quistes renales en ambos riñones. La forma más frecuente es la PQRAD, que se observa en 1/500-1500 nacidos vivos y cuyo espectro fenotípico se esta ampliando cada vez más. Otras nefropatías quísticas hereditarias menos frecuentes son la poliquistosis renal autosómica recesiva y la nefronoptosis. ¿Por qué cito todas estas formas de poliquistosis? Porque todas tienen una patogenia común, centrada en el cilio primario.

La PQRAD es la causa de enfermedad renal terminal en el 6-8% de los pacientes que necesitan diálisis o transplante en España. La edad más frecuente de necesitar diálisis es entre los 45 y los 65 años, pero hay pacientes que llegan a diálisis con más de 75 años. La prevalencia de PQRAD en algunos rangos de edad, como los 65-75 años es similar a la de causa más frecuente de enfermedad renal terminal, la diabetes mellitus.

PATOCRONIA Y PATOGENIA

La patocronia es un aspecto muy importante en la PQRAD. De hecho, se está revelando como el dato clave a la hora de diseñar nuevos tratamientos. Durante muchos años la función renal es normal pero cuando empieza a caer, progresa rápidamente. Sabemos que se nace con la enfermedad, es hereditaria, el defecto genético lo tienes en el nacimiento. Empieza a producir manifestaciones clínicas alrededor de los 30 años de edad, dolor por los quistes, hematuria, infección, litiasis, hipertensión. Pero los pacientes no llegan al nefrólogo hasta que

no empieza a caer la función renal. Y probablemente ese momento sea ya demasiado tarde. Con el estado del conocimiento actual, es suficiente como para programar la diálisis. Pero esto no es suficiente, queremos evitar que el paciente con PQRAD llegue a diálisis. Es muy posible que el momento de tratar sea antes, antes de que los pacientes lleguen al nefrólogo, antes de que tengan manifestaciones de la enfermedad. ¿Como cuánto de pronto? Pues sabemos ahora y gracias a los análisis genéticos que hay formas neonatales de la poliquistosis renal, que hay niños que nacen con riñones poliquísticos por PQRAD. O sea que a lo mejor el momento de tratar debe ser muy pronto. Es posible que a lo mejor tengamos que tratar la poliquistosis renal antes de nacer. Y desde ese punto de vista, en modelos experimentales animales se ha desarrollado el concepto de periodo ventana. En concreto en una publicación de hace 5 años en el *Nature Medicine*. Uno de los autores es Miguel Angel García González un investigador de la red de investigación renal, RedInRen. En este modelo inactivaron el gen de la poliquistina 1 (la que causa la enfermedad en humanos) en el día 12 post-parto en ratones. El desarrollo del riñón del ratón se completa post-parto; o sea que el día 12 post-parto del ratón corresponde al desarrollo intra-uterino del humano. Al inducir la mutación el día post-parto 12, el ratón desarrolla una poliquistosis renal. Sin embargo, si se inactiva el gen 2 días más tarde, no hay poliquistosis. ¿Qué pasa entre el día 12 y el día 14? Hay un gran número de genes cuya expresión cambia bruscamente entre el día 12 y el 14; algunos suben su expresión y otros bajan. Es posible que, eventualmente, en el ser humano se plantee el tratamiento de la poliquistosis en mujeres embarazadas.

Volvamos a la patocronia. El paciente nota síntomas a partir de los 30 años, el médico detecta deterioro de la función renal a partir de los 40-50 años, pero los quistes empiezan a crecer antes. Los riñones de diferentes pacientes crecen a diferentes ritmos. Incluso dentro de un mismo paciente el ritmo no es constante. En ocasiones la velocidad de crecimiento de los quistes se acelera. ¿Por qué hay tanta variabilidad en el crecimiento de los quistes? Si todos estos pacientes tienen la misma mutación, ¿por qué en unos los quistes crecen más deprisa y en otros más despacio? Más interesante todavía: ¿por qué en un paciente con la misma mutación y su mismo background genético el quiste crece lentamente durante años y año y de repente empieza a crecer más rápidamente? Si logramos comprender por qué ocurre esto, es posible que podamos diseñar nuevas aproximaciones terapéuticas.

En las nefropatías quísticas hay al menos 3 niveles de patogenia. La patogenia molecular es común a todas las poliquistosis hereditarias: a la autosómica dominante, a la autosómica recesiva y a la nefronoptosis, a pesar de que solo para la nefronoptosis hay más de 10 genes cuyas mutaciones pueden causar la enfermedad. Todos esos genes están relacionados con el cilio primario. La poliquistosis hereditaria es una enfermedad por disfunción del cilio primario.

La patogenia celular es consecuencia de la alteración del cilio primario: se trastorna la proliferación, apoptosis y polaridad de la célula. Un quiste de 10 cm tiene muchísimas más células rodeando ese quiste que un túbulo renal de 2 mm. Para que un túbulo renal de 2 mm crezca hasta originar un quiste de 10 cm, tienen que haber proliferado en exceso las células para poder tapizar toda esa cavidad. Normalmente el epitelio tubular reabsorbe fluido del interior de los túmulos. Pero para que un quiste crezca las células tienen que estar secretando fluido al interior de los túbulos. O sea, se están comportando al revés de cómo deberían en condiciones normales y parece que todo eso es consecuencia de la disfunción del cilio primario.

Finalmente hay una patogenia tisular. A nivel tisular el aumento del volumen de los quistes comprime los túbulos adyacentes y produce isquemia.

Vamos a examinar con detalle algunos de estos aspectos.

En cuanto a la patogenia molecular y ya centrándonos en la PQRAD, se han identificado mutaciones en 2 genes: el gen PKD1 codifica la poliquistina 1 y está mutado en el 85% de los casos. Estos pacientes suelen llegar a diálisis a una edad media de 55 años. El 15% de los casos está producido por mutaciones de gen PKD2, que codifica la poliquistina 2. La edad media de entrada en diálisis de estos pacientes son los 75 años.

Comentaremos a continuación algunos avances recientes en la patogenia de la poliquistosis renal, la patogenia molecular.

- 1) El efecto dosis del gen. Hay un efecto dintel al que contribuyen tanto PKD1 como PKD2. Si entre los dos se sobrepasa determinado dintel se va a producir la poliquistosis y si no se sobrepasa ese dintel, no se produce.
- 2) En segundo lugar, el trasfondo genético. Hay otros genes relacionados con distintas formas de poliquistosis cuyos polimorfismos pueden favorecer el desarrollo clínico de la enfermedad poliquística.

- 3) El tercer aspecto es lo que se llama el segundo golpe o en inglés el "second hit". Sobre la misma base de la herencia de una mutación por ejemplo de PKD1, se puede producir una segunda mutación somática, un segundo golpe, "second hit". Y sobre esa base de una mutación de la línea germinal de PKD1 y una segunda mutación somática, puede haber factores ambientales, un tercer golpe, un "tercer hit".

¿Cómo podemos ilustrar el efecto de la dosis? Sabemos que los pacientes que tienen mutaciones clásicas de PKD1 llegan a diálisis antes a los 60 años, a diferencia de los pacientes con mutaciones en el gen PKD2, que suelen ser llegar a diálisis alrededor de los 80 años. Pero hay algunas mutaciones de PKD1 que son muy leves y se asocian con quistes simples. Sin embargo, la coincidencia en un paciente de la mutación leve de PKD1 con una mutación en PKD2 acelera el desarrollo de la enfermedad y estos pacientes llegan a diálisis antes que los pacientes con mutaciones clásicas de PKD1.

Otro ejemplo más dramático está representado por niños de corta edad con riñones poliquísticos grandes que son homocigotos compuestos para dos variantes hipomórficas de PKD1, una heredada del padre y otro de la madre. Los progenitores no tenían manifestaciones de la enfermedad a los 34 y 40 años.

Otro aspecto de la patogenia molecular es la mutación somática, el "second hit". ¿Por qué se buscó este defecto? ¿Qué preocupaba a los investigadores? Lo que les preocupaba es que tenemos un millón de nefronas pero sólo el 1% van a desarrollar quistes. Si todas las nefronas tienen el defecto genético en PKD1, ¿por qué sólo un 1% de esas nefronas desarrollan quistes? El desarrollo de una segunda mutación somática adquirida en los túbulos que desarrollan los quistes podría ser la explicación. Si pudiéramos evitar esta segunda mutación a lo mejor podríamos lograr evitar la progresión de la enfermedad.

Finalmente, el tercer "hit" sería ambiental. Se ha observado que el FRA puede acelerar la cistogénesis. En ratones knockout para PKD1 un fracaso renal agudo por isquemia-reperfusión unilateral acelera la cistogénesis solo en el riñón que ha sufrido la isquemia. Sobre la misma base genética, todos estos riñones tienen el defecto en PKD1, sólo el riñón que ha sufrido la agresión desarrolla poliquistosis. O sea que hay factores ambientales que pueden acelerar el desarrollo de poliquistosis en un mismo paciente. ¿Cuales son estos factores que se activan durante el FRA? Pues mediadores de la inflamación. Hay datos que indican que el TNF es cistogénico. Hay datos que indican que los

macrófagos son citogénicos y todo esto enlaza con la poliquistosis renal adquirida. ¿Cómo es el microambiente en el que están las células tubulares en la ERC? La ERC es una enfermedad inflamatoria. Las células inflamatorias del intersticio renal de la ERC podrían secretar citoquinas inflamatorias y contribuir al desarrollo de la poliquistosis renal adquirida, enfermedad pre-cancerosa.

Diversos genes cuya mutación causa quistes renales codifican proteínas del cilio primario. El cilio primario es un único cilio que tienen todas las células y que en el caso concreto de las células tubulares está en la luz tubular y se comporta como un mecano-receptor sensible al flujo urinario. O sea, le dice a la célula: "hay flujo urinario". Y cuando la célula sabe que ahí hay flujo urinario se organiza de tal manera que reabsorbe agua y moléculas desde la luz del túbulo y las secreta al espacio baso-lateral. Pero para hacer eso tiene que saber dónde está el flujo de orina. Si el cilio primario no funciona, la célula no sabe desde donde tiene que reabsorber y empieza a comportarse como no debe: prolifera y empieza a secretar fluidos en vez de reabsorberlos.

Tanto la poliquistina 1 como la poliquistina 2 están en la base del cilio primario. La poliquistina 1 es un receptor y la poliquistina 2 es un canal de calcio. La poliquistina 1 es capaz de señalizar al núcleo. Estudiando en detalle todos estos aspectos, se han llegado a esquemas relativamente complejos de la señalización intracelular con repercusiones terapéuticas. Poliquistina 1, poliquistina 2 y fibroquistina, la molécula mutada en la poliquistosis renal autosómica recesiva, forman un complejo en la membrana celular que señala y controla niveles intracelulares de calcio, que a su vez controla niveles intracelulares de AMPc. ¿Quién regula los niveles de AMPc de la célula tubular? Pues entre otros la somatostatina y la hormona antidiurética (ADH)/vaspresina. Esto eventualmente termina señalizando en el núcleo proliferación celular. Por esto se han diseñado ensayos clínicos de inhibidores de receptores de ADH, de somatostatina y de inhibidores de mTOR que se sabe que inhiben la proliferación celular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PORAD es por imagen, en concreto, por ecografía. Hay criterios diagnósticos en función del número de quistes bilaterales que se observan a determinadas edades. Cuanta más edad más quistes se requieren para el diagnóstico. Sin embargo hay otras formas de imagen que nos pueden ayudar al seguimiento de la enfermedad. El TAC con

contraste permite analizar la cantidad de tejido fibrótico en el riñón, la lesión irreversible renal. La resonancia nuclear magnética es la forma ideal de medir el volumen total del riñón y este es el objetivo primario de los ensayos clínicos que se están desarrollando ahora mismo. La hipótesis es que si logramos frenar el crecimiento de los quistes lograremos frenar el deterioro de la función renal. Y finalmente el PET-TAC, con fluorodeoxiglucosa es la forma ideal de detectar infección intraquística.

El diagnóstico molecular existe. Es caro y en estos momentos no se utiliza rutinariamente en la clínica. Quizá la única indicación sería la necesidad de un diagnóstico definitivo. Como hasta ahora no hay tratamiento para la enfermedad pues no es imprescindible hacer un diagnóstico de forma temprana, pero se está utilizando para facilitar el diagnóstico genético pre-implantacional. Cuando se produzcan avances en el tratamiento de la enfermedad probablemente se haga necesario el diagnóstico molecular en todos los pacientes en los que se sospecha la enfermedad. En estos momentos habitualmente la pregunta suele ser si un miembro de la familia tiene poliquistosis. Y se suele responder por la presencia de quistes o, en su defecto, por análisis de ligamiento. Es también posible secuenciar el gen, buscando directamente mutaciones. ¿Qué problema nos encontramos con la secuenciación del gen? Hay algunos cambios de bases de patogenicidad dudosa: en hasta el 25% de los cambios de bases que se encuentran en pacientes con poliquistosis no hay seguridad de que sean patogénicos.

TRATAMIENTO

En 2007 una revisión sobre guías clínicas del tratamiento de la poliquistosis recomendaba: A) control de la tensión arterial. Sin embargo, en la poliquistosis renal no se ha demostrado que enlentezca la pérdida de función renal. B) Dieta baja en proteínas, pero esta maniobra tampoco ha demostrado su utilidad en la poliquistosis renal. C) Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI). La recomendación está basada en evidencia generada en otras formas de ERC, pero existen datos conflictivos en el caso concreto de la PQRAD.

O sea, nos encontramos con una forma ERC que tratamos como a otras formas de ERC, sin que haya evidencia de que estas intervenciones funcionen para la PQRAD. Una revisión un poco más reciente sugería, también sin un grado grande de evidencia, las siguientes inter-

venciones específicas: A) tratamiento agresivo de infecciones con antibióticos que lleguen a los quistes. Las infecciones producen inflamación renal y la inflamación renal acelera la cystogénesis. B) Controlar la tensión con IECAs o ARAII. Hay ensayos en marcha para intentar abordar un poco con más detalle cuál es el papel de los IECA o ARAII. C) Como en modelos animales el AMPc es cystogénico, intentar evitar todos aquellos factores que puedan en un momento dado aumentar el AMPc intracelular. D) Beber agua. ¿Por qué? Por que beber agua baja los niveles de ADH, una molécula que aumenta los niveles de AMPc.

Hay varios ensayos en fase III en marcha o recién terminados que pueden arrojar más luz y que abordan el papel de la inhibición de mTOR, de los vaptanes, de la asociación de IECAs y ARAII, y de la somatostatina.

Los inhibidores de mTOR no enlentecen el crecimiento de los quistes, pueden incluso empeorar la función renal e indujeron proteinuria.

¿Dónde está el futuro? A corto plazo, en los vaptanes y el tolvaptán. Los vaptanes son antagonistas del receptor de ADH. Tanto los vaptanes como defectos genéticos de la ADH evitan la cystogénesis en modelos animales. El tolvaptán, comercializado en España con el nombre de Samsca, se mostró seguro en estudios en fase II y en Noviembre de 2012 se han publicado los resultados del estudio TEMPO ^{3/4}, realizado en 1500 pacientes. El objetivo primario fue el tamaño renal, no la función renal y los pacientes tenían una forma relativamente temprana de poliquistosis: la función renal conservada y el tamaño quístico medio era litro y medio. El tolvaptán enlenteció el aumento del volumen renal y la pérdida de función renal. Sin embargo, y esto es lo preocupante, en los dos grupos se perdió función renal. Probablemente se trató de una intervención tardía, aunque fue un ensayo en fases precoces de la enfermedad porque la función renal estaba conservada.

¿Cuál es el panorama terapéutico actual? Este ensayo está recién publicado. Veremos qué consecuencias reguladoras tiene, si se autoriza la indicación. En todo caso el coste de este tratamiento es de 90 euros diarios. ¿A quién vamos a tratar? ¿Desde cuándo? ¿Cuántos años vas a estar tratando a un coste de 90 euros diarios a un paciente con poliquistosis? ¿Desde que tiene 10 años de edad? ¿Desde que tiene 30? ¿Desde que empieza a deteriorarse la función renal? En este último caso el ensayo ha mostrado que se enlentece la pérdida de función renal pero no se evita. Entretanto se recomienda una ingesta de agua abundante, en torno a 3 litros/día. Los efectos beneficiosos en ratas se objetivaron con una ingesta equivalente en el humano a 20 litros/día, totalmente inalcanzable. Pero con 3 litros/día es posible bajar los

niveles de ADH a la mitad. Por ahora es una recomendación extendida, aunque no hay evidencia derivada de ensayo clínico.

En resumen, estamos avanzando mucho en el conocimiento de la enfermedad pero los pacientes todavía no se han beneficiado. En estos momentos no se conoce cuál es la verdadera incidencia de las variantes hipomórficas de poliquistosis que pueden dar enfermedad leve, que pueden ser asintomáticas en heterocigosis pero que pueden dar enfermedad grave en homocigosis, no sabemos hasta qué punto estas variantes contribuyen a la progresión de otras enfermedades renales crónicas, no sabemos muy bien cómo tratar, cómo utilizar los vaptanes, no sabemos cuándo vamos a tratar. Con esas preguntas quiero concluir. Gracias por la atención.

BIBLIOGRAFÍA

- BASTOS AP y cols. Pkd1 haploinsufficiency increases renal damage and induces microcyst formation following ischemia/reperfusion. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2389-402
- GRANTHAM JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1477-85
- IZQUIERDO MC, SANZ AB, SÁNCHEZ-NIÑO MD, PÉREZ-GÓMEZ MV, RUIZ-ORTEGA M, POVEDA J, RUIZ-ANDRÉS O, RAMOS AM, MORENO JA, EGIDO J, ORTIZ A. Acute kidney injury transcriptomics unveils a relationship between inflammation and ageing. *Nefrologia.* 2012;32:715-723
- MENEZES y cols. Network Analysis of a Pkd1-Mouse Model of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Identifies HNF4 as a Disease Modifier. *PLoS Genet.* 2012;8:e1003053
- ORTIZ A. Cilia and cystogenesis. *Nefrologia.* 2004;24:307-11
- PEI Y y cols. Unified criteria for ultrasonographic diagnosis of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:205-12.
- PIONTEK K y cols. A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. *Nat Med.* 2007;13:1490-5
- SERRA AL y cols. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:820-9
- TORRES VE y cols. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]
- VUJIC M y cols. Incompletely penetrant PKD1 alleles mimic the renal manifestations of ADPKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1097-102
- WALZ G y cols. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:830-40.
- WATNICK T, GERMINO GG. mTOR inhibitors in polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363:879-81
- WÜTHRICH RP, MEI C. Aquaretic Treatment in Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2012 Nov 3. [Epub ahead of print]

INTERVENCIONES

Prof. García Sagredo

Mis felicitaciones por la brillante y didáctica exposición con una visión integral de la poliquistosis renal. No voy a hacer preguntas pero si me gustaría realizar algunos comentarios sobre lo expuesto.

El primer comentario se refiere a los nuevos conceptos sobre la poliquistosis renal hereditaria que afloran tras el análisis genético. En primer lugar, ha comentado acerca de un efecto dosis de los dos genes implicados, PKD1 y PKD2, lo que haría que un paciente con mutaciones en ambos tendría una enfermedad más grave. Esto nos hace pensar que la poliquistosis renal hereditaria dominante podría ser una enfermedad bialélica. También se ha referido a que es posible que algunas mutaciones tanto en PKD1 como en PKD2 pueden tener un efecto leve, algo que no ocurriría en un heterocigoto compuesto, característica típica de un gen con carácter hereditario recesivo. Claro está que es difícil establecer una frontera clara entre dominante y recesivo. A esto, se uniría lo que nos ha comentado de un posible doble "hit" en la mutación de estos genes, el último "hit" somático. Si es cierto refuerza la teoría de la recesividad, sería algo parecido a lo que ocurre con los genes supresores de tumores que son recesivos a nivel celular pero dominantes a nivel organismo.

El segundo comentario se refiere a la poca repercusión clínica del diagnóstico molecular dada la falta de un tratamiento eficaz y por lo tanto la carencia de sentido de un diagnóstico presintomático ya sea prenatal o postnatal. Ahora que la disponibilidad de trasplante renal de cadáver ha disminuido, es cada vez más necesaria la caracterización de la mutación de un paciente para poder rastrear dicha mutación, principalmente en sus hermanos, que serían los primeros candidatos en ofrecer el trasplante renal.

Muchas gracias.

Prof. Carreras Delgado

En primer lugar quiero agradecer al Dr. Ortiz su interesantísima comunicación, así como el alto nivel científico alcanzado y la claridad expositiva en una patología tan prevalente como la poliquistosis renal.

Querría hacerle dos preguntas muy concretas. La primera, al hilo de su comentario sobre la participación de los Factores de Necrosis Tumoral (TNFs) en la patogenia de la enfermedad, sería si conoce algún intento de tratamiento con Anticuerpos Monoclonales antiTNF, que se utilizan en otras enfermedades como la Artritis Reumatoide, Psoriasis, etc.

La segunda pregunta va encaminada al papel que puede tener el PET-TAC con FDG en el diagnóstico de esta patología como apunta. Y además si la técnica de realización de este estudio ha de tener alguna peculiaridad (imágenes tardías, hiperhidratación, etc.) para superar el artefacto generado por la eliminación urinaria de la FDG.

Termino felicitando al Dr. Ortiz por este trabajo del que seguramente volveremos a hablar.

Prof. Rodríguez Rodríguez

Redundar el aspecto didáctico, académico y de excelente complejidad de su intervención. Ya ha mencionado el Prof. Carreras, la posible acción de los antagonistas del TNF en la psoriasis, yo pensaba indicarlo por su acción en la enfermedad de CROHN, pero ahora le presento un tema, sin duda más elemental.

Nos indica la acción de utilizar la ingesta de dos o tres litros de agua al día. No señala el tipo de agua ¿sería tal vez utilizar un agua oligometálica o de baja mineralización, e intercalar entre alguna toma, otra pequeña ingesta de una escasa cantidad de agua que alcalinice, como la de Vichy, para evitar la hiponatremia tal, y como se utiliza en la hiperuricemia?

Reitero mi felicitación.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

Aunque la Sesión de hoy ha sido algo más corta que otros días no por ello menos densa.

En la conferencia del Dr. Ortiz se establece un nuevo marco conceptual en el que el fracaso renal, poliquistosis y cáncer pudieran tener algo que ver, así como factores epigenéticos de tipo inflamatorio, ha hecho también referencia al artículo que ha publicado hace unos días el New England Journal of Medicine que será objeto de una profunda

reflexión en el futuro. En definitiva, el Dr. Ortiz sobre la base de su extraordinaria experiencia nos ha hecho una puesta al día notable y que se ha enriquecido con el diálogo posterior con los Profesores Seoane, García Sagredo, Serrano Ríos y Luis Pablo Rodríguez.

Muchas gracias a todos. Se levanta la Sesión.

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA
DEL CURSO ACADÉMICO

DÍA 11 DE DICIEMBRE DE 2012

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

LA SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA SANITARIO EN
EL CONTEXTO DE LA CRISIS

Por el Sr. D. FRANCISCO GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Presidente de BBVA

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, Excelentísimo Sr. Vicepresidente, Excelentísimo Sr. Secretario General, Excelentísimos Señores Presidentes de Honor, Excelentísimas e Ilustrísimas Señoras y Señores Académicas y Académicos, Señoras y Señores.

Es un honor para mí estar hoy con todos ustedes durante esta Solemne Sesión de Clausura del Curso Académico.

Quiero agradecer de forma especial su invitación a D. Joaquín Poch, presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, por brindarme esta oportunidad de dirigirme a tan respetada audiencia.

Me gustaría comenzar con un reconocimiento a la excepcional importancia que tienen la sanidad y el trabajo de sus profesionales para elevar el bienestar de la población, así como al extraordinario trabajo que ha desarrollado la Real Academia de Medicina en beneficio de toda la sociedad española a lo largo de sus más de 279 años de historia.

Una Real Academia que inició su historia en el siglo XVIII al amparo de la Ilustración en España, The Enlightenment en Inglaterra y Les Lumières en Francia. Un movimiento intelectual que buscaba incesantemente iluminar a la humanidad con la finalidad de construir una sociedad más avanzada.

Tres siglos más tarde, dada la gravedad de la crisis económica que atravesamos, debemos reivindicar la vigencia de esos principios ilustrados que inspiraron a esta Academia, como guía y espíritu con los que enfrentarnos a uno de los períodos más complejos y problemáticos de las últimas décadas.

Necesitamos de nuevo iluminar el presente y el futuro. Disipar las tinieblas de los retos a los que nos enfrentamos mediante las luces de la razón.

Retos que afectan simultáneamente a muchos ámbitos de nuestra sociedad y también a su sistema sanitario.

Por ello, en esta Solemne Sesión de Clausura me gustaría, en primer lugar, compartir con ustedes algunas reflexiones sobre la situación de la economía española y de sus cuentas públicas, puesto que la crisis actual condiciona de forma significativa el debate sobre la sostenibilidad del sector sanitario español.

En segundo lugar, comentaré sobre los retos financieros a corto y largo plazo a los que, en mi opinión, se enfrenta el sector.

Por último, haré algunas consideraciones que yo creo que es importante tener en cuenta a la hora de abordar estos desafíos.

Al igual que otros muchos países europeos, y a diferencia de EE.UU., la sociedad española ha optado por un sistema sanitario fundamentalmente público. En 2009 el gasto per cápita anual en sanidad fue de 2.122 euros, de los cuales más del 70% se canalizaron a través del sistema público.

Pero, que sea público no significa que sea gratuito para la sociedad en su conjunto, que tiene que hacer frente a la financiación del sistema sanitario mediante una parte de los impuestos directos e indirectos recaudados.

El hecho de que el sistema sanitario español sea fundamentalmente público implica que el problema de su sostenibilidad debe abordarse desde la perspectiva del equilibrio presupuestario de las finanzas públicas. Unas finanzas que se han visto afectadas de forma significativa por la crisis económica.

La burbuja inmobiliaria y la expansión financiera dieron lugar a un aumento considerable de unos ingresos públicos extraordinarios por tres vías diferentes.

La primera, a través de los impuestos generados directamente por la compraventa de activos inmobiliarios a crédito, es decir, con cargo a las expectativas de una renta futura.

La segunda vía se produjo mediante los ingresos del Impuesto de Sociedades sobre los beneficios de las empresas inmobiliarias, constructoras y financieras, que en muchos casos eran poco recurrentes, como la crisis ha demostrado.

Y la tercera vía, mediante los impuestos indirectos sobre el gasto en consumo, en particular de bienes importados.

Todos estos ingresos extraordinarios no habrían puesto en peligro la sostenibilidad de las cuentas públicas si las administraciones hubieran desplegado una política de gastos más prudente y juiciosa, en particular las Comunidades Autónomas, que son precisamente las que tienen transferidas la mayor parte de las competencias sanitarias, en virtud del artículo 148 de la Constitución española.

Al contrario, estas administraciones aumentaron sus gastos, con compromisos de pago permanentes, de forma paralela al aumento de esos ingresos extraordinarios.

A ese desequilibrio latente de las cuentas públicas en la fase alcista del ciclo se añadieron las políticas fiscales expansivas, puestas en marcha para paliar los efectos de una crisis mal diagnosticada y mal manejada durante bastante tiempo.

Todo ello terminó elevando el déficit de las administraciones públicas españolas hasta el 11,2% del Producto Interior Bruto en 2009.

Esta situación insostenible requería una corrección gradual para resolver la crisis de deuda que castiga a España y a otras muchas economías avanzadas.

Una crisis que ha recuperado la vigencia y ha popularizado la juiciosa recomendación de Cicerón, allá en el año 55 antes de Cristo, de reequilibrar el presupuesto público y disminuir su deuda para que los Gobiernos no vayan a la bancarrota.

Una idea que ha ido recorriendo, con más o menos fortuna, el pensamiento económico durante siglos y que también atrajo la atención de pensadores como Adam Smith, que en tiempos de la Ilustración se preguntaba cómo los gobiernos pueden contribuir a la riqueza de sus naciones con la gestión de sus gastos, sus ingresos y su deuda pública.

España comenzó su particular proceso de ajuste fiscal con unos resultados iniciales un tanto modestos, reduciendo el déficit hasta el 9% en 2011. Y posiblemente, éste bajará en 2012 hasta un nivel alrededor del 7%, sin contar con las ayudas públicas a las antiguas cajas de ahorro que tenían un déficit de capital.

Pese a que se está realizando un importante esfuerzo de consolidación fiscal, el efecto negativo que está teniendo el ciclo económico sobre los ingresos y gastos públicos, junto con una caída estructural de las bases económicas de los impuestos y unas previsiones de crecimiento económico débil, hacen que el debate sobre la sostenibilidad de las cuentas públicas españolas tenga hoy más sentido que nunca.

En este debate es necesario incluir la sostenibilidad de las pensiones públicas, de la educación, de la dependencia o del sistema sanitario. Pilares fundamentales de nuestro Estado del bienestar y, como en el caso de la educación o de la salud, también de nuestro potencial de crecimiento económico.

Nuestro sistema sanitario es uno de los servicios públicos mejor valorados por los ciudadanos.

Como ustedes conocen, según la edición del Barómetro Sanitario del año 2010 elaborado por el CIS y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, más de siete de cada diez ciudadanos considera que el sistema sanitario español funciona bien o muy bien, y la mayoría de los ciudadanos elegirían un centro público para ser atendidos.

Esta buena valoración social del sistema sanitario está avalada por numerosos ejemplos bien conocidos.

Por mencionar sólo algunos, España es el segundo país de Europa en trasplantes realizados y el primero en donación de órganos; la cobertura de vacunación alcanza aproximadamente al 97% de la población; tenemos unos resultados clínicos equiparables a los de los países más avanzados de Europa y una tasa de supervivencia al cáncer similar a la de Alemania, Holanda o Austria, economías con una renta per cápita superior a la española.

Gracias a la mejora de la calidad de vida y al progreso en la atención sanitaria, la esperanza de vida al nacer de los españoles ha venido creciendo de forma sostenida durante las últimas décadas hasta situarse en 82,2 años. Dos años por encima del promedio de los países de la OCDE y sólo superada por Japón y Suiza.

Este sistema sanitario, bien valorado por la sociedad y con niveles de calidad perfectamente homologables al de países más ricos, aportó en 2010 un 9,6% del Producto Interior Bruto español.

Además, el sector sanitario español emplea a más de un millón doscientos mil profesionales y presenta una densidad de médico por habitante más alta que la mayoría de los países de la OCDE.

Desde el punto de vista económico, resulta pues evidente su relevancia como sector productivo de amplio recorrido.

Pero por muy significativa que sea su contribución al crecimiento y bienestar del país, es necesario tener en cuenta los costes presentes y futuros en los que hay que incurrir para poder mantenerla.

Y es aquí donde el concepto de sostenibilidad económica resulta crucial. No basta con diseñar un buen sistema sanitario para el presente, sino que es necesario anticipar las necesidades futuras para asegurar su sostenibilidad.

Hoy son muchos los retos a corto y a largo plazo a los que se enfrenta el sector.

Durante la crisis económica actual, mientras la economía entraba en recesión, el gasto en salud como porcentaje del Producto Interior Bruto ha continuado creciendo.

Según la OCDE, en la última década el gasto sanitario en España ha crecido a un ritmo medio anual del 5,6% en términos reales, más rápido que el promedio de la OCDE.

Este ritmo de crecimiento, más elevado también que el del PIB, así como sus previsiones para las próximas décadas, nos obligan a actuar hoy para asegurar la sostenibilidad financiera a largo plazo del sistema.

Junto al aumento de la esperanza de vida que comentaba anteriormente, España tiene una de las tasas de natalidad más bajas entre los

países de la OCDE. Una tasa que se estima insuficiente para garantizar el relevo generacional.

Según las proyecciones demográficas de la Comisión Europea, la esperanza de vida de los españoles seguirá incrementándose hasta superar los 87 años en 2060. Mientras tanto, durante ese mismo periodo la tasa de natalidad apenas alcanzará los 1,5 hijos por mujer.

Como resultado, en las próximas décadas el peso de la población mayor de 65 años superará el 30% de la población total, frente al 17% actual. Si sumamos la que tendrá menos de 20 años, tendremos que por cada persona en edad de trabajar habrá casi una que será dependiente, alcanzándose así niveles superiores a los de otros países europeos.

Esta estructura de población presionará al alza el gasto sanitario en el futuro. Viviremos más tiempo y, como es lógico, también querremos hacerlo con una mayor calidad en términos de salud.

En este escenario, la Comisión Europea calcula que el gasto público en salud y el coste de atención a la dependencia crecerán en España más de dos puntos en relación al Producto Interior Bruto.

Como pueden ver, más allá de la crisis actual y de las medidas necesarias para garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario a corto plazo, es necesario plantearnos también, cuanto antes, su sostenibilidad a largo plazo.

Enfrentados a este reto, resulta conveniente preguntarse qué asistencia sanitaria pública queremos y podemos financiar.

Como señalaba la International Society for Strategic Studies in Radiology en 2009, la medicina del futuro debería apoyarse sobre cuatro pilares básicos: (i) la prevención, (ii) la personalización, (iii) la predictibilidad y (iv) la participación. Es la llamada medicina de las 4 Pes.

Es decir, la asistencia sanitaria (i) debe fomentar la detección y el tratamiento precoz de las enfermedades crónicas, (ii) tiene que proporcionar el tratamiento personalizado a cada paciente en el momento oportuno, (iii) ha de anticiparse, actuando antes de que el mal ocurra y (iv) finalmente, debe contar con el paciente, ofreciéndole una asistencia participativa y proporcionando más y mejor información sobre los cuidados de la salud.

Dado que los retos a corto y a largo plazo son enormes, y que se trata de una política de Estado y de sus Comunidades Autónomas, sería recomendable que las grandes directrices sobre los objetivos, características y financiación del sistema sanitario futuro se diseñen y consensuen en un gran pacto nacional.

Dentro de este pacto sería necesario establecer prioridades y delimitar la cartera básica de servicios, incorporando también un criterio de evaluación de costes y beneficios que permita un nivel de asistencia asumible para un sistema sanitario que debe financiarse con recursos limitados.

Porque tener un buen sistema de salud es perfectamente compatible con una mayor eficiencia del sector sanitario en su conjunto.

Asimismo, sería primordial que este pacto nacional determinase el equilibrio adecuado entre los recursos públicos y privados, através de mecanismos de copago.

También, tendría que avanzar en la evaluación de las tecnologías sanitarias, con el objetivo de mejorar la gestión y calidad de los servicios sanitarios.

La evaluación de estas tecnologías, de la cartera de servicios y del sistema de financiación podría realizarse por agencias independientes, como las creadas en el Reino Unido, Canadá o Australia, que emitirían informes vinculantes para las distintas administraciones públicas.

La sostenibilidad del gasto sanitario requiere también inversiones en medicina preventiva y la promoción de hábitos de vida saludable.

Existen estudios en Estados Unidos que demuestran que generalizar hábitos de vida más saludable a supoblación les permitiría ahorrar en tratamientos entorno a 1,3 puntos porcentuales del Producto Interior Bruto al año.

Y más allá de su labor asistencial, es necesario asumir que un buen sistema sanitario requiere, también, recursos suficientes para atender la indispensable actividad de formación de sus profesionales a través de vías diversas, como la docencia y la investigación.

Hace solo unas semanas Sir Richard Timothy Hunt, nobel de Medicina en 2001 y miembro del Consejo Europeo de Investigación, encabezaba una amplísima lista de reputados investigadores que solicitaba a la Comisión Europea mantener su inversión en investigación e innovación. Como bien argumentaban en su misiva, es precisamente la ciencia la que puede ayudarnos a encontrar respuestas a la crisis.

Como profesional del sistema financiero y, por lo tanto, como persona acostumbrada a incorporar en cualquier proyecto futuro las premisas de su sostenibilidad económica, he intentado transmitirles brevemente mi visión sobre los retos financieros a los que se enfrenta el sistema sanitario en España.

A corto plazo, el desafío es financiar la sanidad en tiempos de crisis, en medio de un proceso de consolidación de las cuentas públicas

que está exigiendo muchos esfuerzos y que nos ocupará más años de los que desearíamos.

España vive actualmente tiempos complejos, pero la situación mejorará. Muchos de los desequilibrios acumulados por nuestra economía se están comenzando a corregir, con mucho sacrificio y esfuerzo. La parte más potente de nuestra estructura productiva y financiera está respondiendo positivamente a los desafíos a los que nos enfrentamos.

Estoy convencido que nuestro sistema sanitario también sabrá abordar el reto de su sostenibilidad. Y para ello, a largo plazo, tenemos que anticipar las consecuencias de nuestra evolución demográfica y de las tendencias e innovaciones tecnológicas en sanidad.

Termino ya, pero no sin antes referirme a las enormes oportunidades que brindan los avances tecnológicos para facilitar la sostenibilidad del sistema sanitario.

Porque la tecnología está cambiando el mundo. Estamos viviendo la que seguramente es la revolución tecnológica más amplia y acelerada que ha conocido la humanidad.

Así es en la industria financiera, que ya está inmersa en un proceso de transformación profunda e imparable. Nuestras materias primas son la información, susceptible de transformarse en conocimiento, y el dinero, que se desmaterializa en apuntes contables, esto es, en bits capaces de ser capturados, almacenados, procesados y transmitidos en tiempo real a un coste muy bajo, cada vez más próximo a cero.

La tecnología, en particular las tecnologías relacionadas con internet, están cambiando también los hábitos de nuestros clientes, y con ello el mapa de necesidades que los bancos han de ser capaces de satisfacer.

Adaptarse y sobrevivir requiere que las entidades financieras aborden una profunda transformación tecnológica, organizativa y cultural. Sólo aquellos bancos que, como BBVA, sean capaces de afrontarla podrán participar en la industria financiera del siglo XXI, una industria mucho más competitiva y que atenderá de forma más eficaz las necesidades financieras de la sociedad.

Y, sin duda alguna, el progreso tecnológico y técnico ha sido crucialen el sector sanitario, y lo seguirá siendo, aún más si cabe, en el futuro.

Los avances en investigación médica y biológica y las innovaciones en materiales han aumentado la calidad de vida de los ciudadanos y su esperanza de vida, y han disminuido la mortalidad de algunas enfermedades y patologías, como era difícil de imaginar hace algunos años.

Las mejoras no sólo se producen en estos indicadores del nivel de salud de la población. También, en la propia eficiencia con la que funciona el sistema sanitario.

Las Tecnologías de la Información y la Comunicación permiten desarrollar redes de información, registros electrónicos de salud, servicios de telemedicina, sistemas personales portátiles de salud y otras herramientas basadas en el uso de estas tecnologías, que mejoran la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades. En definitiva, nos permiten avanzar en el desarrollo de la medicina de las 4Pes que comentaba anteriormente.

Como ejemplo de los beneficios que proporcionan las Tecnologías de la Información y la Comunicación en la atención sanitaria, se puede mencionar el sistema de información danés, que ha sido valorado en varios estudios como el más eficiente del mundo. La Red de Salud danesa proporciona una comunicación rápida y eficaz entre los pacientes, médicos y profesionales de la atención social, dando lugar a una disminución promedio en el trabajo administrativo de los médicos de 50 minutos al día.

Y es precisamente en el entorno actual de crisis económica y consolidación de las cuentas públicas en el que hay que invertir a largo plazo en soluciones innovadoras y rentables, que aumenten la eficiencia futura del sistema.

Señoras y señores, debemos extraer las lecciones que la crisis económica nos está enseñando sobre la importancia de abordar a tiempo políticas sanitarias financieramente sostenibles.

La proclamación de derechos es importante, pero aún lo es más, poder financiarlos, ya que esto es lo que permite garantizar que los ciudadanos puedan disfrutar de mayores cotas de bienestar de forma duradera.

Para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario español a largo plazo, nos queda mucho trabajo por hacer. Les animo a que nos pongamos manos a la obra para realizar los cambios necesarios. A que iluminemos el presente y el futuro con los principios que inspiraron hace casi tres siglos, y sobre los que se asienta hoy esta prestigiosa y admirada Academia.

Porque, parafraseando a Darwin, cuya obra estuvo profundamente influenciada por la Ilustración, “la que sobrevive no es la más fuerte de las especies, sino aquélla más capacitada para adaptarse al cambio”.

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES DEL SR. PRESIDENTE

El curso de la Academia sigue el año natural, de tal forma que la clausura y la apertura de curso se encuentran muy próximas, pero además en octubre se celebra también una apertura de curso, ésta vez de las Academias del Instituto de España que seguirían el curso escolar.

Cada uno de estos actos ha ido cobrando una significación especial marcando a lo largo de los años la vida de nuestra Institución.

Si en enero el acto es estrictamente médico y en octubre todas las Academias en su conjunto reafirman su vinculación con la corona, con la presencia de SS.MM., el día de hoy se ha venido configurando como de apertura a la sociedad civil y hoy hemos cedido la tribuna a D. Francisco González que es una de las personalidades más distinguidas del mundo financiero internacional, y ha elegido un tema de enorme interés para nosotros que enfrascados muchas veces en discusiones científico-técnicas, pensamos poco en sustrato económico que las hacen posible. Nos sentimos muy honrados con su presencia y éste pequeño relieve que le acabamos de entregar es un testimonio de nuestro agradecimiento y también del respeto intelectual que se ha granjeado entre nosotros.

Es costumbre que la memoria de actividades del año que acaba de transcurrir se realice en acto e enero, al que me acabo de referir. Aun así, creo que hoy se pueden comentar algunos de los hechos más relevantes sobre los que ha gravitado la vida de la Academia. Se han organizado a lo largo del año más de cincuenta reuniones científicas y creemos que han visitado la Academia alrededor de unas 4.000 personas; se han realizado cuatro reuniones internacionales, de entre las que quiero resaltar la de la Asociación Europea de Academias de Medicina, que preside el Prof. Tresguerres y además la de la Asociación Latinoamericana de Academias de Medicina, bajo la presidencia del Prof. M. Díaz-Rubio; se han celebrado varios días mundiales de los que reconoce la OMS, así como dos ciclos completos de conferencias dirigidas por los Profesores Rubia y Reinoso para celebrar el año de las Neurociencias; se han hecho exposiciones diversas entre enero y junio sobre temas tan distintos como "Otorrinolaringología, la ciencia de los sentidos" y otra sobre la Cruz Roja.

Frente a la vieja crítica de las Academias retraídas sobre sí mismas y poco comprometidas con la sociedad, quiero resaltar que la presencia de nuestra actividad en las redes sociales mantiene un crecimiento más que exponencial. Las visitas a nuestra página web han crecido un 32%,

la del boletín electrónico un 116%, en twitter un 92%, en Facebook un 190% y en you-tube un 922%. También hay que señalar que los videos de la Academia que recogen todas nuestras Sesiones Científicas se han bajado casi en 10.000 ocasiones.

Aunque es cierto que llevamos pocos años en la red, nuestro éxito en este apartado es espectacular y todavía están muy lejos de estabilizarse nuestros porcentajes de crecimiento, pero lo más estimulante es que una gran parte de este incremento ha tenido lugar gracias al interés que la R.A.N.M. despierta en Sudamérica, donde solo ahora comienza a ser conocida. Poco a poco nos vamos convirtiendo en una Institución referencial para el mundo de la medicina en lengua española. Es muy posible que en el momento actual seamos la sociedad médica más activa de este país. Para una corporación con 47 académicos y ciento y pico correspondientes, los resultados no están nada mal y el prestigio de la Academia es por supuesto superior a la suma simple del prestigio de cada uno de nosotros.

Al hablar de la Academia estamos hablando de una institución con más de 279 años de historia, que convivió con el Protomedicato y con la Inquisición y que ha sufrido todos los avatares de la historia de España, Guerra de la Independencia ó Civil incluidas. La Academia ha sido disuelta en dos ocasiones y normalmente ha salido reforzada de las sucesivas crisis, pero por mucho pasado que se tenga una asociación si proyectos está condenada a desaparecer, lo cual está muy lejos de nuestra intención. Al margen de mantener nuestros ciclos científicos habituales estamos comprometidos con la mejora permanente de nuestro Diccionario y además hemos firmado recientemente un compromiso con la ALANAM para editar un diccionario de términos médicos Panhispánicos, que sirva de nexo de unión entre todos los países de nuestra área idiomática. Es un proyecto complejo en el que bajo nuestra dirección colaborarán 15 Academias latinoamericanas, la enorme experiencia acumulada en la realización del diccionario de términos médicos nos capacita de una forma muy especial para acometer este nuevo proyecto.

En otro orden de ideas estamos preparando un nuevo ciclo de conferencias sobre actualizaciones en temas de alto impacto o relevancia con un formato inédito en ésta Academia y que pretende abrir la Institución al mundo de los generalistas. El Museo de Historia de la Medicina Infanta Margarita es uno de los proyectos culturales de mayor importancia de España en estos momentos y con el que están comprometidas múltiples asociaciones y empresas del mundo médico.

Acometer un proyecto de estas características en un contexto de crisis como el actual es posible que sea muy complicado, pero no es una razón suficiente para dejar de hacer las cosas que se supone que son valiosas. Acompasar ritmos, adecuar expectativas, redistribuir recursos y redefinir alianzas pueden ser estrategias que ayuden a superar las dificultades, que son objetivas como ha sido puesto de relieve aquí de forma brillante en el día de hoy y que son motivo de honda preocupación en esta Academia.

Los médicos que tal vez de una forma ingenua nos hemos considerado cogestores leales del sistema sanitario, agradecemos siempre que se nos explique lo que podríamos llamar “el punto de vista paraclínico de la cuestión” y es comprensible la perplejidad e incluso la irritación cuando esto no se hace así. El gestor debe comprender que el médico vive en gran medida en el mundo del “deber ser” de la misma forma que nosotros entendemos que el mundo de lo posible no siempre se ajusta a la utopía.

La organización de los grandes sistemas sanitarios de corte estatista se remonta como es bien sabido a Bismark, si bien quizás el primer informe Beveridge en 1942 que sienta las bases del estado del bienestar y que conduce a Attle a la creación del NHS británico sea el primer germen de los sistemas sanitarios modernos. Si hago esta referencia tan sucinta es para significar que existe una larga tradición de relación entre médicos y gestores, no siempre amable pero siempre necesaria, relaciones que han estado llenas de acuerdos y desencuentros, pero en los que al final se ha acabado imponiendo siempre la cordura, porque en definitiva tenemos un objetivo común. Esto ha pasado y pasa de forma continua en toda Europa y España no es por supuesto una excepción. Facilitar el entendimiento ofreciendo nuestro foro como ámbito donde políticos y gestores profesionales puedan explicar sus ideas acerca de una inaplazable racionalización del sistema, es también uno de los proyectos para el 2013 en los que la Academia está trabajando en estos momentos.

Un capítulo de agradecimientos, no puede comenzar en esta Casa, sin hacer mención de S.A.R. la Infanta Margarita. Da algo más que su nombre a nuestro museo, ya que está siempre que la necesitamos ha estado a nuestra disposición. Le ruego Dr. Zurita que transmita a la Infanta el testimonio de nuestro afecto.

Una Institución como la nuestra es el resultado de múltiples sinergias y del trabajo entusiasta de muchas personas, realizado muchas veces de forma absolutamente altruista y merece como poco la expresión pública de reconocimiento.

Y quiero reiterarlo a D. Francisco González, cuyo texto nos hará reflexionar y será una referencia para nosotros porque irradia rigor, sentido de la oportunidad y también sentido común. También debo agradecer a todos los Señores Académicos, no sólo por haberme confiado hace unos meses la Presidencia de la Academia, sino también por el consejo permanente y de aliento diario. Mi agradecimiento además a toda la Junta Directiva muy especialmente a Luis Pablo Rodríguez, Secretario de la Corporación, que trabaja siempre con entusiasmo y con inteligencia en todos los proyectos de la Casa, y por supuesto también a nuestro Presidente de Honor, que fue realmente el autor de que la Academia diera un salto hacia adelante, el Prof. Díaz-Rubio que nos aconseja siempre y de forma permanente. Debo dar asimismo las gracias a nuestro gerente y a todo el personal de la Academia que hacen posible todos los actos que aquí se organizan. Por último y no por ello de forma menos sentida a todos los que nos honran hoy con su asistencia y en los que quiero ver una representación de los varios miles de personas que de forma presencial o a través de la red han dado sentido a nuestra actividad.

SUMARIO

Páginas

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2012

«Fraccionamiento de la dosis en la radioterapia del cáncer», por el Excmo. Sr. D. Vicente Pedraza Muriel	443
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	445
Del Prof. Carreras Delgado	445
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	446

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 9 DE OCTUBRE DE 2012

«Nueva operación para la corrección del reflujo vesico-ureteral. estado actual del procedimiento», por el Excmo. Sr. D. José María Gil-Vernet Vila.....	459
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho	474
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	475
«Patógenos multirresistentes (PMR) en infección asociada a asistencia sanitaria (I.A.A.S.): amenaza en ciernes», por el Ilmo. Sr. D. Francisco Calbo Torrecillas	477
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	515
Del Prof. Herruzo.....	516

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 16 DE OCTUBRE DE 2012

«Funciones y rasgos de la mujer de hoy y su relación con el trastorno depresivo», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández.....	519
Intervenciones:	
De la Prof ^a . Maroto Vela	536
Del Prof. Rubia.....	537
Del Prof. Clavero	537
«Contribución de los sensores metabólicos sobre la conducta alimentaria y el control del peso corporal», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández.....	541
Intervenciones:	
Del Prof. Rubia Vila.....	563
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	563

XVIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 23 DE OCTUBRE DE 2012

«Robótica en neuro-rehabilitación», por el Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Miangolarra Page.....	565
Intervenciones:	
Del Prof. García-Sancho	574
Del Prof. Felipe Pascual	574
Del Prof. Ribera Casado	575
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	575

XIX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 30 DE OCTUBRE DE 2012

«Medicina estética y antienvjecimiento (presentación del libro)», por el Excmo. Sr. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández.....	579
Intervención de la Prof ^a . María Castellano	585
«La moderna microbiología en el manejo clínico de la tuberculosis», por el Ilmo. Sr. D. Manuel Casal Román.....	585
Intervenciones:	
Del Prof. Seoane Prado	596
Del Prof. Rey Calero	597
Del Prof. Piédrola Angulo	598

XX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 6 DE NOVIEMBRE DE 2012

«Tratamientos alternativos al trasplante cardiaco», por el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández	603
Intervención del Prof. Seoane Prado	614
«Efecto residual de los antisépticos y su aplicación al protocolo “cero infección de localización quirúrgica (ILQ)”», por el Ilmo. Sr. D. Rafael Herruzo Cabrera .	615
Intervenciones:	
Del Prof. Rey Calero	623
Del Prof. Seoane Prado	624

XXI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 20 DE NOVIEMBRE DE 2012

«Prueba de micronúcleos: análisis citómico y biomarcador de salud», por el Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo	627
Intervenciones:	
Del Prof. Clavero Nuñez.....	641
Del Prof. Seoane Prado	641

«Reflexiones sobre los récords actuales del deporte de élite», por el Ilmo. Sr. D. Manuel Vitoria Ortiz	643
---	-----

XXII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 27 DE NOVIEMBRE DE 2012

«Pasado, presente y futuro de la neurocirugía», por el Ilmo. Sr. D. Gregorio Rodríguez Boto	675
---	-----

XXIII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE DICIEMBRE DE 2012

«Poliquistosis renal: de la genética a la diálisis», por el Ilmo. Sr. D. Alberto Ortiz Arduan	687
Intervenciones:	
Del Prof. García Sagredo	697
Del Prof. Carreras Delgado	697
Del Prof. Rodríguez Rodríguez.....	698

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURADEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 11 DE DICIEMBRE DE 2012

«La sostenibilidad del sistema sanitario en el contexto de la crisis», por el Sr. D. Francisco González Rodríguez	701
---	-----

