ANALES

DE LA

REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

AÑO 2014 - TOMO CXXXI

CUADERNO SEGUNDO

SOLEMNE SESIÓN

SESIÓN NECROLÓGICA

SESIONES CIENTÍFICAS

Edita: Real Academia Nacional de Medicina

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

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

XIV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 27 DE MAYO DE 2014

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

ANEURISMAS AÓRTICOS, ENEMIGOS SILENCIOSOS

AORTIC ANEURYSMS. THE SILENT ENEMIES

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

Académico de Número

OPERACIÓN PARA LA SUSTITUCIÓN DE URÉTER LUMBAR. DESCENSO DE LOS VASOS RENALES

OPERATION TO SUBSTITUTE THE LUMBAR URETER. LOWERING OF THE RENAL VEINS

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

Académico de Número

ANEURISMAS AÓRTICOS, ENEMIGOS SILENCIOSOS

AORTIC ANEURYSMS. THE SILENT ENEMIES

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

Académico de Número

Resumen

Los aneurismas aórticos se producen por una degeneración localizada de la capa media, que favorece la formación y expansión progresiva del aneurisma. En aorta torácica ascendente, suelen tener causa genética, y se intervienen cuando alcanzan los 5 - 5,5 cm de diámetro. Los de aorta descendente y abdominales se asocian a factores de riesgo cardiovascular, sobre todo, edad, tabaquismo e hipertensión. Son normalmente asintomáticos hasta su rotura y el diagnóstico o es incidental o debe realizarse antes de su rotura realizando una ecografía en los varones de más de 65 años que hayan sido fumadores. El tratamiento alternativo a la cirugía en esta localización es percutáneo con prótesis endovascular autoexpandible.

Abstract

Aortic aneurysms are caused by a localized degeneration of the middle layer, which promotes the formation and progressive expansion of the aneurysm. In ascending thoracic aorta, usually have genetic cause, and intervene when they reach 5 to 5.5 cm in diameter. The downlink and abdominal aorta are associated with cardiovascular risk factors, especially age, smoking and hypertension. They are usually asymptomatic until rupture and diagnosis or is incidental or required before rupture performing an ultrasound scan in males over 65 who have been smokers. The alternative treatment to surgery in this location is with percutaneous self-expanding stent.

1.- INTRODUCCIÓN

Un aneurisma es una dilatación vascular localizada, permanente, superior al 50% del diámetro de la arteria en el segmento sano proximal al

mismo. La aorta ascendente tiene un diámetro medio de 3 – 3,5 cm, que se reduce a 2,5 en la aorta torácica descendente, y a 1,8 – 2 cm. en aorta abdominal, por lo que puede haber dilataciones aórticas de 3,5 cm que no son aneurismas en una localización, mientras que pueden serlo en otras.

2.- LA CLASIFICACIÓN

De los aneurismas aórticos (AA) se realiza por distintos parámetros.

2a.- Por su tamaño

Se clasifican como: AA pequeños, con diámetros inferiores a 4 cm. AA medianos, con tamaños entre 4 y 5,5 cm. AA grandes, con diámetros superiores a 5,5 cm. y AA muy grandes, con diámetros superiores a 6 cm.

2b.- Por su morfología:

Son fusiformes o con dilatación simétrica de las paredes. Sacciformes o saculares, cuando la dilatación se proyecta de forma asimétrica en una parte de la pared arterial, siendo el resto de estructura y diámetro arterial normal.

2c.- Por su localización:

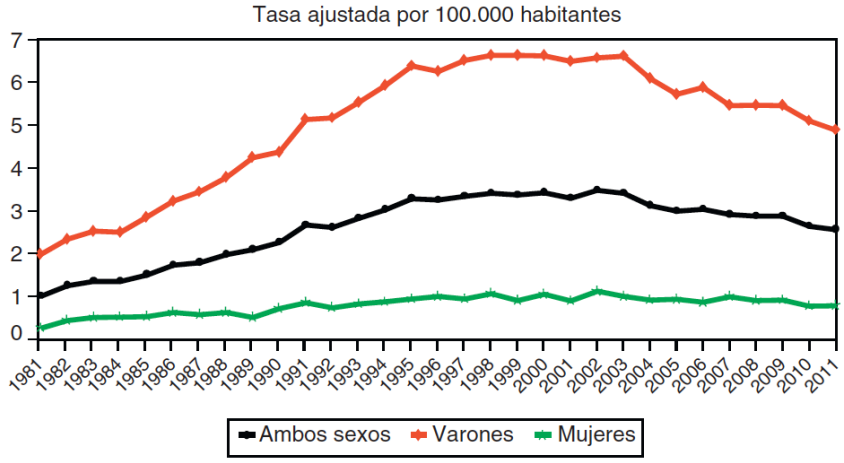
Pueden localizarse en cualquier lugar de la aorta, desde los senos de Valsalva, porción ascendente, cayado, porción descendente torácica o en aorta abdominal. Cuando la dilatación afecta los senos de Valsalva y del anillo aórtico junto con aorta ascendente se emplea el término de anuloectasia aórtica. El 25% de los AAo se localizan en la aorta torácica **(AAT)** (más en la ascendente) y el 75% en la Aorta Abdominal **(AAA)**.

3.- CLÍNICA DE LOS ANEURISMAS AÓRTICOS

Permanecen asintomáticos durante gran parte de su desarrollo. En ocasiones presenta síntomas por compresión de estructuras vecinas. Su principal complicación, la rotura completa o incompleta produce dolor intenso característico. La rotura podrá ser libre en cavidad torácica, abdominal, pericárdica o cardíaca, con una mortalidad del 90%, o en forma de disección aórtica.

4.- PREVALENCIA DE LOS AA

Difícil de calcular en la fase asintomática, dado que se precisan estudios de imagen en grandes grupos de población, con escaso rendimiento y alto coste. En población de más de 60 años, se estima que la prevalencia de los AA es de un 4%. La incidencia global de nuevos casos está entre 5 y 7 nuevos casos por 100.000 personas y año, siendo de 25 por 100.000 a los 50 años y de cerca de 80 por 100.000 a los 70 años. En EEUU fallecen entre 43.000 y 47.000 pacientes al año por AA. En los estudios de autopsia el fallecimiento por **AAT** dobla al de causa abdominal. En España en 2011, fallecieron 1866 pacientes por aneurisma y disección aórtica, un 82% varones y un 18% mujeres. La incidencia aumentó desde 1970 hasta



Tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad del aneurisma y disección aórticos (CIE 10 171). España 1981-2011
F. Villar et al. Aneurisma aórtico. Clin Invest Arterioscl. 2013;25:224-230.

2002, alcanzando una tasa superior a 6 por cien mil en varones; desde entonces se ha ido reduciendo la incidencia hasta una tasa de 5 por 100.000 en varones y 3,45 en el total de población. En 2011 la tasa global fue de 2,52 por 100.000. Se estima que la rotura de los AAoAb supone el 1 al 2% del total de muertes en los países de nuestro entorno.

La prevalencia del **AAA** de 2,9 a 4,9 cm. de diámetro en la serie de la AHA, varía del 1.3% en varones de 45 a 54 años, al 12.5% en los 75 a 84 años. En las mujeres va de 0% en las más jóvenes a un 5,2% en el grupo de más edad.

En EEUU entre 12000 y 15000 personas al año presentaban una rotura aórtica. En los últimos años se ha reducido un 29 %, debido a que se realizan más pruebas de imagen que permiten una detección precoz en fase asintomática, y tratamientos antes de que ocurra la rotura.

5.- CAUSAS Y MECANISMOS

Existen una serie de circunstancias que se asocian al desarrollo del aneurisma. Todas conducen al debilitamiento de la capa media muscular de la aorta y del colágeno, que son sustituidos por mucopolisacáridos (sustancia mucoide), produciéndose una degeneración o necrosis quística de la media.

5a.- En los Aneurismas Aórticos Supradiafragmáticos

Causas hereditarias:

En la valvulopatía aórtica bicúspide o monocúspide, estenótica o insuficiente y en los síndromes de Marfan, Ehler Danlos y Loeys–Dietz y Turner, se han descrito mutaciones genéticas (FBN1, TGFBR1, TGFBR2, ACTA2 y MYH11) que afectan a la capa media aórtica, y a las fibras de colágeno, elastina, fibrilina y otras.

Otros aneurismas supradiafragmáticos se asocian a enfermedades inflamatorias arteriales (arteritis de células gigantes, Takayasu, sífilis terciaria) y trastornos como Coartación (postestenóticos) y aneurismas micóticos y post traumáticos.

5b.- Aneurisma Aórtico abdominal

Los AAA se asocian a factores de riesgo CV, como edad avanzada (más de 65 años), sexo masculino, tabaco (se asocia 2,5 veces más al AAA que a la cardiopatía coronaria), raza no blanca, historia familiar de AAA (once veces más frecuente si lo tiene un familiar en primer grado), presencia de otros aneurismas y menos frecuentes, hipertensión, dislipemia y arteriosclerosis. Los AAA tienen la estructura de las lesiones arteriosclerosas, (infiltrado parietal inflamatorio con neutrófilos y monocitos que se transforman en macrófagos y células espumosas).

6.- DETECCIÓN Y MANEJO DEL ANEURISMA

Los programas de detección en gran escala han demostrado que la probabilidad de encontrar AAA es significativamente mayor en varones, de más de 65 años, fumadores en comparación con los no fumadores. La prevalencia asociada con el tabaquismo representó el 75 por ciento de todos los aneurismas de más de 4,0 cm. de diámetro. Esta asociación entre tabaco y AAA, no se relaciona directamente con la arteriosclerosis, si no con la degradación de la capa media por debilitamiento de las fibras elásticas y la matriz extracelular con una sobreexpresión de Metaloproteinasas promovida directamente por el tabaco. La hipertensión arterial de larga duración se asocia al debilitamiento de la pared y la progresión del AA en cualquier localización, favorece el aumento de la tensión intraluminal en el aneurisma en desarrollo de acuerdo con la ley de Laplace y conduce a la dilatación del aneurisma hasta su rotura.

7.- CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LOS ANEURISMAS AÓRTICOS

7.1.- Clínica de los Aneurismas Aórticos Torácicos

La mayoría de los pacientes con AAT están ASINTOMATICOS. Cuando producen síntomas son ya de gran tamaño, con alto riesgo de rotura y elevada mortalidad. El principal síntoma es el dolor torácico en región esternal con irradiación a la parte alta de la espalda o directamente en la espalda. En ocasiones el dolor hace sospechar un síndrome aórtico agudo (úlcera aórtica, hematoma intraaórtico, disección o rotura aórtica).

En algunos casos se produce la rotura de pared contenida por la adventicia, o seudo aneurisma, que se diagnostica por imagen. También puede producir síntomas por compresión de estructuras adyacentes, nerviosas, óseas, o síntomas por isquemia o tromboembolismo distal.

7.1.- AAT. Síntomas que dependen de la localización del aneurisma

Aneurismas de Aorta ascendente y arco aórtico pueden presentarse como insuficiencia cardiaca secundaria a insuficiencia valvular aórtica por dilatación del anillo aórtico y dilatación de los senos de Valsalva. Pueden comprimir una arteria coronaria, induciendo isquemia o necrosis miocárdica. Cuando el aneurisma afecta a un seno de Valsalva puede perforarse en una cavidad cardíaca, cayendo en insuficiencia cardíaca.

Aneurismas de arco aórtico y aorta descendente. Las grandes dilataciones a este nivel pueden comprimir el esófago y producir disfagia; ronquera si comprimen el recurrente laríngeo, y parálisis diafragmática por compresión del vago o del frénico. La compresión de la traquea y bronquios produce disnea, sibilancias, tos o hemoptisis. Si comprimen la vena cava superior, puede producir síndrome de vena cava superior y tromboembolismos pulmonares.

Los AAT descendentes pueden producir dolor de espalda asociado a la disección, con isquemia visceral o de extremidades inferiores, o a erosión de columna. SI se produce rotura, el dolor es intenso y se acompaña de hipotensión y shock. La rotura puede abrirse a cavidad torácica libre, pericardio con taponamiento, o al esófago produciendo una fístula aorto esofágica y hematemesis.

7.2.- Diagnóstico de los AAT

Se realiza al practicar una prueba de imagen, principalmente un ecocardiograma por valvulopatías aórticas a las que se asocian (válvula aórtica bicúspide, estenosis aórtica o recambio valvular aórtico previo). En pacientes con dolor sugestivo de disección o rotura se debe interrogar siempre por antecedentes familiares de AA, tabaquismo, hipertensión, dislipemia o aneurismas en otras localizaciones.

Puede diagnosticarse también en otras pruebas de imagen, como TAC o RMN realizadas por sospecha de TEP, o en una radiografía o durante una aortografía en el curso del cateterismo cardíaco.

7.3.- Biomarcadores de la enfermedad de la aorta torácica

Se han realizado múltiples estudios para intentar identificar biomarcadores y expresión de genes que sirvan para la detección de posibles AAT, como niveles de Dímero D, marcadores de isquemia miocárdica, función renal, hepática, marcadores de inflamación como reactantes de fase aguda. Concentración de metaloproteinasas de la matriz, citocinas, lipoproteínas, homocisteína y el TGFB. Ninguno de estos estudios, hasta la fecha, permite identificar la presencia de AAT con certeza. Las pruebas genéticas pueden revelar mutaciones en los genes FBN1, TGFBR1 / 2, ACTA2, y MYH11, asociados con síndromes conocidos por tener un alto riesgo de AAT.

ECG - No hay signos específicos electrocardiográficos de un AAT.

La exploración Física rara vez detecta signos directos de AAT, pero sí los soplos de estenosis o insuficiencia aórtica que frecuentemente se asocian al mismo. Hay signos físicos específicos de las enfermedades congénitas con alteraciones del tejido conectivo que asocian AAT (síndromes de Turner, Marfan, Loeys-Dietz o Elher Danlos.

8.- CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LOS ANEURISMAS AÓRTICOS ABDOMINALES (AAA)

Cursan asintomáticos la mayor parte de su evolución. El diagnóstico en la fase asintomática, se puede hacer si el paciente se nota una masa abdominal, si en una exploración se encuentra una masa pulsátil abdominal, o en una prueba de imagen por alguna otra patología aparece el AAA. La técnica de imagen que más AAA asintomáticos diagnostica es la ecografía abdominal por ser la más empleada en distintas patologías abdominales. La dilatación rápida y progresiva de la aorta puede producir dolores abdominales, en costado, espalda, pelvis, ingle, genitales o muslo difíciles de etiquetar. También pueden producir isquemia de las EEII secundaria a tromboembolismo. Los pacientes sintomáticos tienen mayor riesgo de rotura, y la realización de ecos seriados permite conocer

la velocidad de progresión, y adelantarse a tan fatal complicación. Cuando se produce la rotura, el dolor suele ser muy inteso, repentino, en cara anterior de abdomen.

Otros síntomas menos frecuentes y que hacen difícil su relación con el aneurisma son síntomas generales, como fiebre, malestar general, síntomas abdominales inespecíficos, de larga duración con una respuesta inflamatoria inespecífica, con pérdida de peso y síntomas generales que informan de una enfermedad grave. En los AAA grandes (4% de los AAA) se pueden producir trombosis con clínica de coagulación intravascular diseminada y complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

Los AAA pueden fistulizar a vísceras huecas vecinas, como el tubo digestivo produciendo sangrado digestivo. A una vena como la cava inferior, produciendo una fístula arteriovenosa con clínica insuficiencia cardíaca de alto gasto. Pueden producir compresión y erosión de estructuras vecinas, como la columna vertebral y desencadenar dolor en la ingle o la aparición repentina de una hernia inguinal por aumento de la presión intraabdominal.

Antes del tratamiento quirúrgico o con stent endovascular, se debe realizar un estudio de imagen por angio TAC, por mejor disponibilidad a cualquier hora que la RMN. El TAC permite localizar el Aneurisma, su relación con las arterias renales, valorar lesiones anatómicas, trombos, calcificaciones, úlceras, u otros criterios de inflamación, identificar anomalías vasculares como vena renal izquierda retrocava, arterias renales accesorias y riñones en herradura, que pueden modificar la técnica a emplear. Desde que se dispone de TAC, no se emplea la aortografía con contraste para el diagnóstico, aunque se realiza cuando se va realizar tratamiento endovascular para conocer con precisión la anatomía de las arterias intestinales, pélvicas o ilio femorales y valorar el tipo de injerto a emplear.

9.- MANEJO DEL AAA

9.1.- AAA asintomático

En pacientes con AAA asintomáticos, el tratamiento con cirugía o endoprótesis se indica por criterios de tamaño del aneurisma y anatomía – localización de arterias renales o mesentéricas. Si el diámetro es superior o igual a 55 mm debe realizarse el tratamiento electivo. Se debe

estudiar siempre previamente la función renal, y realizar una coronariografía diagnóstica con revascularización percutánea previa si procede. Hasta que se realice el tratamiento, debe mantenerse la TA muy controlada, principalmente con betabloqueantes.

9.2.- AAA sintomático

En pacientes con síntomas existe más riesgo de rotura, por lo que deben considerarse urgente su diagnóstico y tratamiento.

9.3.- Rotura de AAA

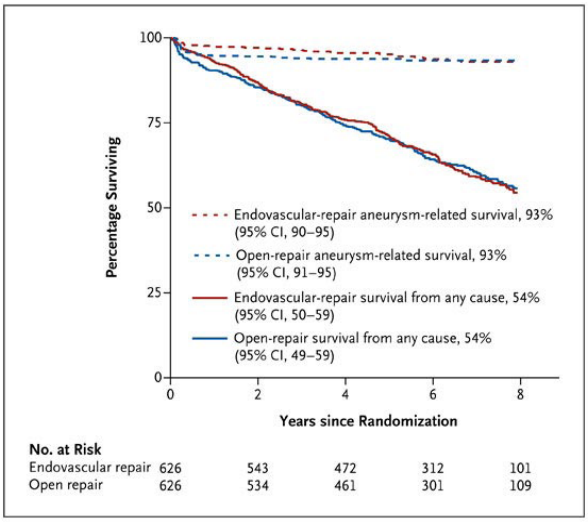
En caso de rotura, la mortalidad es prácticamente del 100%. La rotura es una urgencia que no permite más estudios que la confirmación de la misma. Pero si todavía está estable, debe reducirse la presión incluso con betabloqueantes endovenosos, para evitar que se rompa, y siempre evitando la hipertensión. Debe plantearse de forma urgente la cirugía o la implantación de prótesis endovascular. En caso de excesiva comorbilidad o estado terminal, se debe procurar al paciente medidas de confort.

En aneurismas asintomáticos de más de 6 cm, o que han producido tromboembolismos o están infectados, también debe plantearse tratamiento urgente.

9.4.- Métodos de reparación del AAA

Los dos métodos de reparación del AAA son la ciirugía del segmento aneurismático sustituyéndolo por un tubo protésico a través de una incisión abdominal media o retroperitoneal o la implantación de un tubo protésico por vía trans femoral o transilíaca (EVAR) que se ajuste a los cuellos del aneurisma y excluya el saco aneurismático de la circulación. El tratamiento percutáneo reduce la morbilidad y mortalidad a 30 días, en los casos electivos, y se han publicado ya series de éxito con este tratamiento en reparaciones de roturas aneurismáticas frente a la cirugía.

El riesgo quirúrgico aumenta o le hace inoperable, dependiendo de la comorbilidad asociada. Se han señalado, la hipotensión por debajo de 80 mm Hg, más de 80 años, mujer, insuficiencia renal al ingreso, pérdida de



Supervivencia total y dependiente del Aneurisma Aórtico Abdominal durante 8 años de seguimiento. Los pacientes habían sido asignados al azar a reparación abierta o tratamiento endovascular.
Al inicio los pacientes con prógesis endovascular tienen menos mortalidad, igualándose el riesgo por rotura de prótesis.
The United Kingdom EVAR Trial Investigators. N Engl J Med 2010;362:1863-1871.

conciencia, anemia de menos de 9 gr de Hemoglobina o cardiopatía isquémica. Estos factores asociados hacen que la morbilidad y mortalidad quirúrgica sea elevada, menos para la cirugía electiva, intermedia para los AAA no rotos y tan altas como un 90% para los AAA rotos. La reparación endovascular (EVAR) ha mejorado la mortalidad frente a cirugía en casos anatómicamente favorables, aunque a largo plazo la mortalidad se iguala.

10.- MANEJO DEL AAT

No existen trabajos con casuística amplia que expliquen la historia natural de los AAT. Los pacientes con AAT ascendentes o descendentes de gran tamaño tienen más probabilidades de fallecer de una rotura del aneurisma que de cualquier otra causa. En estos pacientes no operados la supervivencia al año es del 65%, del 36% a los tres años y solo del 20 % a los 5 años. El determinante más importante de la rotura de un aneurisma es el tamaño. No existe mortalidad en los aneurismas de menos de 4

cm diámetro a los 5 años, en los que están entre 4 y 5,9 cm es de un 16% mientras que los que tienen más de 6 cm presentan un 31% de mortalidad en ese plazo. La supervivencia de los pacientes con AAT de más de 6 cm a los 5 años fue de un 56%. Por esto la indicación para cirugía electiva en los AAT es el tamaño entre 5 y 6 cm.

El diámetro del aneurisma aumenta de 1 a 10 mm al año, siendo la expansión más rápida en los AAT mayores, en hipertensos y localizados en aorta descendente.

10.1.- Manejo médico del AAT

Los AAT asintomáticos, deben tener tratamiento médico con betabloqueantes y control agresivo de la tensión arterial con sistólicas entre 105 y 120 mm Hg, dado que reduce la progresión y mortalidad de los AAT.

10.2.- Tratamiento quirúrgico del AAT

El tratamiento quirúrgico se realiza para prevenir la rotura y fallecimiento del los pacientes con AAT. En tamaños inferiores a 5 cm, se suele indicar la cirugía si acompaña a otra cirugía cardiovascular. Normalmente se indica cirugía del AAT si: el aneurisma es sintomático, la Ao ascendente mide de 5 a 6 cm o más, o más de 2,5 cm/m2 y en la aorta descendente entre 6 y 7 cm. También en caso de progresión de la dilatación superior a 10 mm por año (0,5 cm en seis meses), en aneurismas menores de 5 cm. También en caso de disección, o de cirugía valvular aórtica y diámetro de Ao ascendente de al menos 4,5 cm. En insuficiencia aórtica con enfermedad de aorta ascendente como en el Marfan, los diámetros para la reparación son 4,5 cm o progresión de más de 0,5 cm al año.

El abordaje quirúrgico es mediante toracotomía anterior para los AAT ascendentes, lateral izquierda para los AAT descendentes que se extiende por el borde costal a un abordaje retroperitoneal en los toraco abdominales. La técnica consiste en la sustitución de la zona aneurismática por tubo de Dacron. A veces se precisa la reimplantación de arterias nativas que están incluidas en la zona aneurismática, o bien pontajes con vena safena o conductos protésicos. Si afecta la raíz aórtica, la aneurismectomía suele precisar la reinserción de las coronarias (técnica de David) o también sustitución valvular aórtica (Técnica de Bentall Bono). Requiere

circulación extracorpórea y cardioplegia para mantener una adecuada perfusión distal al aneurisma y proteger de daño cardíaco, cerebral, espinal, renal, intestinal o de extremidades inferiores. La protección espinal, para evitar una paraplejia, requiere perfusión espinal específica monitorizando y manteniéndo la presión arterial espinal por encima de 80 mm Hg.

La mortalidad quirúrgica de los AAT es de las más altas de la cirugía cardiovascular, siendo más elevada para los aneurismas tóraco abdominales. En la década de los 90 la mortalidad quirúrgica en AAT ascendente superaba el 10%, y el 15% en la aorta descendente. En la primera década del 2000, la mortalidad en ascendente bajó a menos del 3% y en la descendente bajo del 12%.

10.3.- AAT en enfermedad valvular aórtica bicúspide

Independiente del grado de insuficiencia o estenosis valvular aórtica en esta patología se desarrolla AAT ascendente. El tratamiento del aneurisma requiere la sustitución valvular combinada, con tubo valvular o técnica de Bentall Bono cuando el diámetro alcanza los 5 cm, o la progresión es superior a 0,5 cm. anuales. Se practica en la insuficiencia aórtica bicúspide severa, con síntomas o dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo y aorta ascendente entre los 4 y 5 cm. En la estenosis aórtica bicúspide cuando es severa, sintomática, con menos de 1 cm2 de área, gradiente medio superior a 40 mm Hg, velocidad de flujo por doppler superior a 4 m/seg, o presenta disfunción sistólica ventricular izquierda. Hasta la indicación quirúrgica el tratamiento médico recomendado es con betabloqueantes y control estricto de la tensión arterial.

10.4.- Tratamiento endovascular del AAT

Los pacientes con AAT descendente o toracoabdominal, con riesgo quirúrgico muy elevado se tratan con injertos sobre stent endovasculares. Es una alternativa al tratamiento quirúrgico por la ausencia de trauma quirúrgico, incisiones, isquemias de SNC, de órganos abdominales o problemas respiratorios secundarios a la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1.- HIRATZKA, L.F., BAKRIS, G.L., BECKMAN, J.A., et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. Circulation 2010;121:1544–79.
2.- VILLAR, F., PEDRO-BOTET, J., VILA, R., LAHOZ, C., Aneurisma aórtico. Clin Invest Arterioscl. 2013;25:224-230.
3.- IRIBARREN, C., DARBINIAN, J.A., GO, A,S., FIREMAN, B.H., LEE, C.D., GREY, D.P., Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser multiphasic health checkup cohort study. Ann Epidemiol. 2007;17:669-78.
4.- LEDERLE, F.A., WILSON, S., JOHNSON, G.R., REINKE, D.B., LITTOOY, F.N., ACHER, C., et al For the Aneurysm detection and management Veterans affairs cooperative study group. Inmediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Eng J Med N Engl 2002;346:1437-44.
5.- DAKE, M.D., MILLER, D.C., SEMBA, C.P., et al. Transluminal Placement of Endovascular Stent-Grafts for the Treatment of Descending Thoracic Aortic Aneurysms. N Engl J Med 1994; 331:1729-1734.
6.- MATSUMURA, J.S., CAMBRIA, R.P., DAKE, M.D., MOORE, R.D., SVENSSON, L.G., SNYDER, S., TX2 Clinical Trial Investigators. International controlled clinical trial of thoracic endovascular aneurysm repair with the Zenith TX2 endovascular graft: 1-year results. J Vasc Surg. 2008;47:247-57.
7.- BLANKENSTEIJN, J.D., DE JONG, S.T., PRINSSEN, M. et al for the Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Managemen (DREAM) Trial Group. Two-Year Outcomes after Conventional or Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. N Engl J Med 2005;352:2398-405.
8.- The United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. N Engl J Med 2010;362:1863-71.
9.- VERMA, S., SIU, S.C., Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve N Engl J Med 2014;370:1920-9.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

Sean mis primeras palabras para felicitar al Prof. Berrazueta por su magnífica exposición sobre tan interesante tema. En primer lugar me gustaría hacer una precisión semántica: si bien el término aneurisma significa dilatación anormal de un sector del sistema vascular, su uso en los textos de cirugía se refiere más a la dilatación circunscrita de una arteria. Por otra parte, que orden de frecuencia ocupan los aneurismas micóticos entre los distintos tipos de aneurisma.

También me parecen interesantes los signos encontrados en la exploración (tumoración con latido, expansión, soplo, etc.) a la hora de establecer el diagnóstico clínico del proceso, así como algunos signos que pueden aparecer en la radiografía simple (calcificaciónes, erosión ósea, etc.).

¿A partir de que diámetro aneurismático debe establecerse la vigilancia periódica de su grado de crecimiento? ¿con que métodos: ecogreafía, TAC, ...? ¿En qué casos debe operarse de forma electiva?

Reitero mi felicitación al Prof. Berrazueta por el interés del tema elegido.

Prof. Seoane Prado

«La interesantísima, didáctica y condensada ponencia del Prof. Berrazueta, casi *conferencia.zip*, por emplear un término del mundo digital, ha cubierto un aspecto esencial de la medicina cardiovascular. Muchas gracias por su claridad. Dos preguntas concretas: ¿Cómo se desarrollan las pseudo-rupturas de aneurismas que permanecen un tiempo contenidas? ¿Cómo pueden corregirse las endofugas producidas en los stents autoexpandibles?. Respecto a la evolución «autoacelerada» de los aneurismas y la ley de Laplace que ha comentado, cabe recordar el Teorema de Bernoulli, de modo que el incremento de la presión estática en la región vascular expandida, donde le flujo se enlentece (v.S=v.S') , hace que la expansión se continúe aceleradamente en el mismo lugar del vaso en que se haya iniciado»

Prof. Téllez de Peralta

Quiero felicitar al prof. Berrazueta por su magnífica y didáctica exposición de un tema tan importante como el aneurisma de aorta.

Durante muchos años ha sido una patología que escapaba a la acción de los cirujanos, aunque aneurismas de arterías periféricas pudieron tratarse quirúrgicamente desde tiempos muy remotos.

Vesalio, en 1557 hizo el primer diagnóstico de aneurisma de aorta que fue confirmado por necropsia.

En 1761, Nicholls publica los hallazgos encontrados en la autopsia del rey Jorge II de Gran Bretaña e Irlanda, que había muerto de una aneurisma disecante de aorta en octubre de 1760.

El francés René Laennec utiliza por primera vez el término de aneurisma disecante al referirse a varios casos de aneurisma de la aorta en los que existía una clara separación de las capas de este vaso arterial.

Rudolf Matas, nacido en 1860 en Lousiana, hijo de emigrantes españoles de Figureres (Gerona) describió la «Endoaneurismorrafia obliterativa»novedad técnica que permitía tratar el aneurisma sin dañar las vitales estructuras vecinas que hasta entonces sucumbían en las técnicas de disección anteriores. En 1923 ligó la aorta infrarrenal de un sifilítico que presentaba un gran aneurisma, con supervivencia del enfermo, procedimiento que había intentado Cooper 106 años antes, sin éxito.

En el Hospital John Hopkins trataron, en 1926, 40 casos de aneurismas aorticos introduciendo alambres («wiring») en el saco aneurismático para favorecer su trombosis, aplicando, incluso, una corriente eléctrica que ya había sido utilizado anteriormente por Matas sin éxito. En el John Hopkins obtuvieron mejores resultados, logrando que en seis casos los aneurismas se trombosaran.

Pocos años más tardes, en 1940 se puso en práctica envolver el saco aneurismático con celofán («wrapping») para reforzar sus paredes y evitar su ruptura. Esta técnica fue utilizada por Nissan en 1949 para tratar el aneurisma sintomático que presentaba Albert Eisntein que sobrevivió seis años, falleciendo por ruptura del aneurisma.

Fue el francés Charles Dubost el primero que realizó en 1951 la resección completa de un aneurisma infrarrenal restableciendo la continuidad aortica mediante un homoinjerto. Rápidamente la técnica fue realizada por otros cirujanos como Brock, Debakey, Cooley, etc.

La moderna cirugía de los aneurismas debe su progreso a Arthur Voorhees que en 1954 presentó sus resultados en 17 sustituciones de la aorta abdominal con un tubo precoagulado de «Vinyon-N» y continuó investigándose con otros materiales como orlón, teflón, dacrón y otros tejidos con sustancias de revestimiento que consiguen una porosidad cero del tejido protésico.

La última adquisición en el campo de los aneurismas son las técnicas endovasculares, puesta inicialmente a punto por Parodi en 1991.

Las técnicas actuales de tratamiento con ayuda de circulación extracorpórea para los aneurismas de aorta ascendente o del arco aortico con técnicas muy sofisticadas, además del avance con las prótesis endovascu-

lares, sin duda merecería una próxima dedicación en una de las sesiones de esta Real Academia.

Nuevamente mi felicitación al profesor Berrazueta por su magistral conferencia.

Prof.ª María Castellano

El profesor Berrazueta nos ha descrito los aneurismas de aorta, lo felicito por su interesante y brillante exposición y , aprovechando su experiencia en el tema le pregunto. «Todos los médicos Forenses hemos hecho alguna autopsia en la que el hallazgo ha sido la rotura de un aneurisma de aorta. En mi experiencia le expongo, Caso nº 1. Varón que sufre un accidente de tráfico experimenta fuerte golpe en cara anterior del tórax, con fractura de alguna costilla. y otras lesiones de las que s recupera; en el transcurso de unos dos meses sufre una muerte súbita. Caso judicial, autopsia forense y como hallazgo aneurisma disenate de aorta que se ha ido gestando con despegamiento de la íntima y rotura final con hemorragia masiva. ¿Hay relación de causa-efecto entre accidente y traumatismo de la aorta y el posterior aneurisma disecante y muerte?. Caso nº 2. Varón, con hipertensión, sin otros antecedentes patológicos; un día conduciendo por ciudad a baja velocidad, pierde el control del vehículo, acaba chocando con un edifico, traumatismo leve, aunque con golpe en cara anterior del tórax y alguna fractura. En la autopsia el hallazgo es aneurisma de aorta abdominal que aparece roto y con hemorragia masiva ¿Que papel ha jugado el accidente en el aneurisma?.

Las respuestas fueron: En el caso 1 hay relación de causa-efecto entre el accidente y el aneurisma que ha ido disecando hasta formar el aneurisma que finalmente se rompe; el Dr. berrazueta tiene algún caso propio en su experiencia. En el caso nº 2 el aneurisma ya existía, luego el accidente no es la causa del aneurisma, ahora bien, la duda es en qué medida el hecho de que el aneurisma se rompa cuando va conduciendo, añade gravedad al caso al no haber podido tener un tratamiento quirúrgico si no programado, al menos sin el daño añadido del traumatismo; este segundo caso tiene mayores fificultades médico legales y hace más difícil el Informe Forense.

Prof. Ribera Casado

Yo también me sumo a las felicitaciones para el Dr. Berrazueta`por su presentación en relación con los aneurismas aórticos y las formas de detectarlos y tratarlos. Mi intervención, muy breve y de carácter testimonial» es, sólamente, para recordar que en otros territorios arteriales también aparecen aneurismas que con frecuencia determinan consecuencias fatales. Me refiero específicamente a los aneurismas del territorio arterial cerebral. En relación con ellos sólo dos comentarios. El primero es que su principal factor de riesgo no es tanto el tabaco como la hipertensión arterial lo que supone una razón más para buscar un buen control cuando ésta es detectada. El segundo es insistir en la dificultad para conseguir un diagnóstico previo a la eventual aparición de un episodio agudo por sangrado que, con frecuencia, se convierte en morta. Gracias de nuevo por la presentación.

Prof. García Sagredo

Quiero felicitarle por la extraordinaria exposición completa y didáctica que acaba de hacer. Tengo dos preguntas: desde el punto de vista genético son distintos los aneurismas torácicos de los abdominales, los torácicos estarían relacionados con los aneurismas sindrómicos como Marfan, Ehlers-Danlos, o el nuevo síndrome de Loeys-Dietz, el resto parecen ser esporádicos, en cualquier caso los GWAS en aneurismas torácicos no han encontrado mas de 4 genes relacionados, todos ellos con una penetrancia muy baja. Por el contrario, los aneurismas abdominales que no son sindrómicos parece que son de acumulación familiar, aproximadamente un 15 % de personas con un aneurisma tienen un familiar afectado y, lo que es más grave, cuando una persona tiene un aneurisma abdominal, los familiares de primer grado tienen hasta un 15% más de riesgo de tenerlo y además a una edad más temprana. Como no tenemos marcadores genéticos, mi pregunta va referida al consejo genético, ¿Qué hacemos con los familiares de primer grado? En las recomendaciones que nos ha expuesto un varón mayor de 65 años debería hacerse un estudio de imagen, ¿habría que empezar antes en los familiares de primer grado? o ¿se podrían utilizar betabloqueantes como preventivo en estos familiares?, caso de hacerse un estudio de imagen ¿con qué frecuencia?

La otra pregunta es parecida a la que ha hecho el Prof. Seoane, el tabaquismo parece que tiene una importancia muy grande, yo no alcanzo a ver cuál puede ser el mecanismo que los relaciona pero este mes aparece una revisión muy buena en Hearth sobre aneurismas y genética y sugiere que quizás tenemos que empezar a buscar explicaciones en la epigenética y aquí sí el tabaco podría estar modificando la expresión de genes.

Muchas gracias.

OPERACIÓN PARA LA SUSTITUCIÓN DE URÉTER LUMBAR. DESCENSO DE LOS VASOS RENALES

OPERATION TO SUBSTITUTE THE LUMBAR URETER. LOWERING OF THE RENAL VEINS

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

Académico de Número

Resumen

Se describe una nueva operación que consiste en desinsertar el ostium reno-aortico, descenderlo y reimplantarlo a un nivel mas bajo de la aorta. Este procedimiento permite sustituir el segmento del ureter lumbar en una extensión de 8 a 10 cm de longitud. No se altera la hemodinámica renal, los resultados han sido excelentes y sin complicaciones.

Abstract

A new operation to lower the aortic anastomosis of the renal artery is described. This procedure allows the left Kidney to be lowered enough to enable repair after resections of the upper urinary tract. Renal hemodynamics were not altered and good results were obtained with no complications.

El ureter es la estructura maestra del cuerpo humano, órgano vector y propulsor de la orina es, así mismo, un órgano protector del riñón al protegerle de las posibles repercusiones de las variaciones de la fisiología vesical gracias al mecanismo antirreflujo del que está dotado el extremo inferior del ureter y sobre el cual les hablamos el año pasado.

La experiencia nos ha demostrado que el uréter debido a su compleja estructura no puede ser sustituido si no es a condición de que el elemento que lo reemplace sea capaz de integrarse en el conjunto riñón, uréter, vejiga sin menos cabo de cada una de sus funciones.

Uno de los problemas que tenia planteados nuestra especialidad era el encauce terapéutico de diversas patologías congénitas o adquiridas del ureter superior o lumbar como son extensas lesiones obstructivas, válvulas ureterales, tumores, fibrosis retroperitoneal y las lesiones provocadas en el quirófano en el transcurso de extracción endoscópica de cálculos ureterales altos, la cirugía del colon, aneurismas aortoiliacos, y la cirugía del simpático.

Cuando estas lesiones son muy limitadas y su exéresis supone la perdida de 2 o 3 cm del ureter lumbar, se soluciona mediante la completa liberación del riñón y de sus medios de fijación y el riñón desciende lo suficiente para realizar una anastomosis termino-terminal sin tensión.

Pero cuando estas lesiones son más extensas, después de su resección segmentaria queda una pérdida de 5 a 12 cms. de ureter lumbar, que imposibilita la reconstrucción de la continuidad urinaria, ésta situación, obligaba a la derivación urinaria externa permanente como la nefrostomía o la ureterostomía cutánea definitiva lo que significaba una invalidez física y social para el paciente y un peligro para el riñón. (Fig. 1A y 1B).

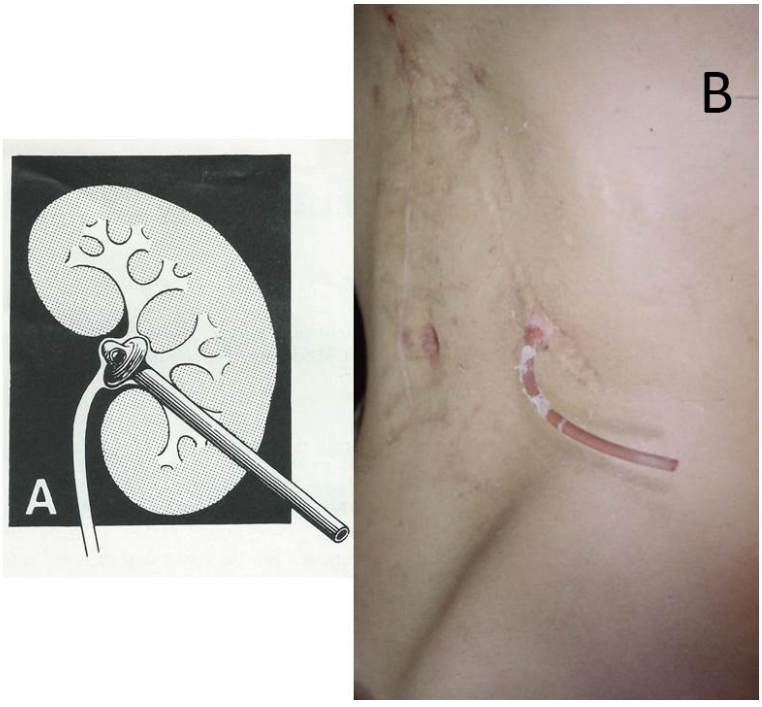


Fig. 1A. Nefrostomía definitiva. 1B. Uresterostomía cutánea permanete.

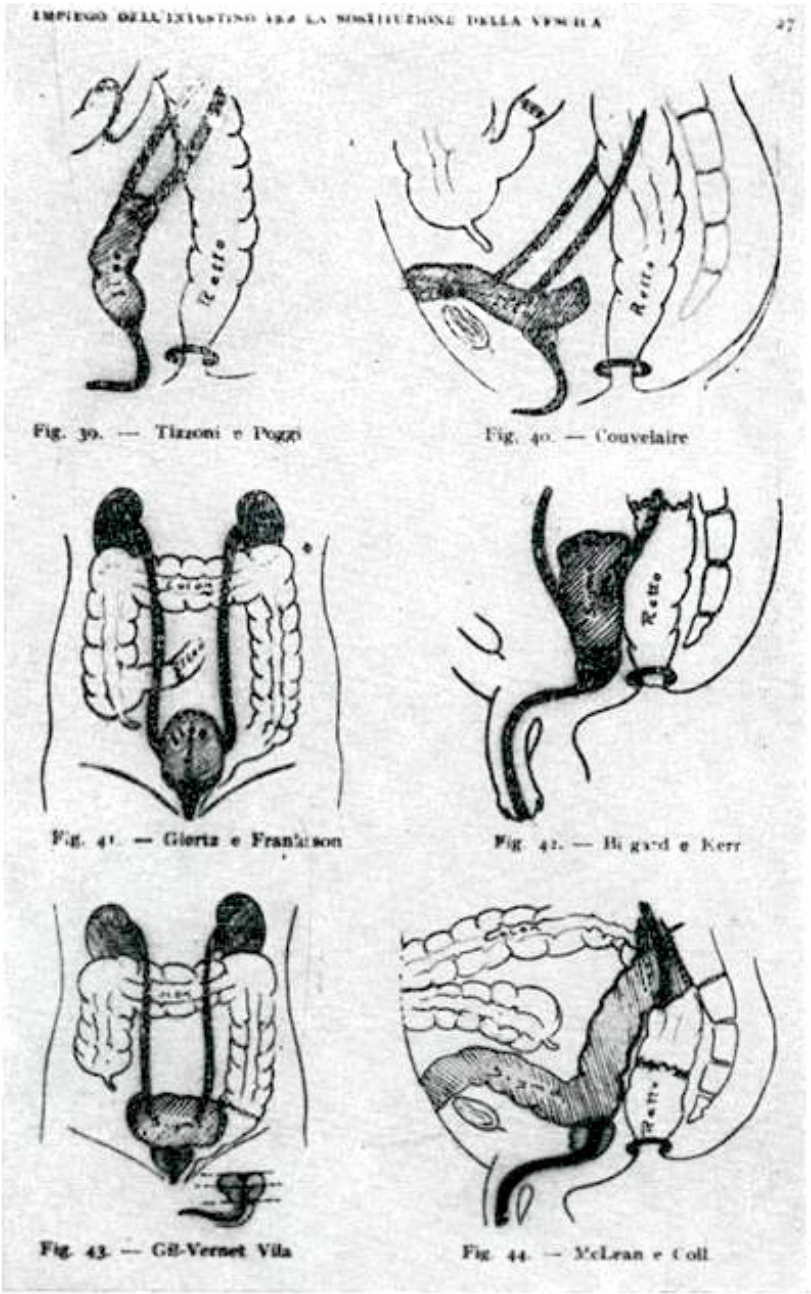


Fig. 39. — Tizzoni e Poggi
Fig. 40. — Couvelaire
Fig. 41. — Giertz e Frankson
Fig. 42. — Bigard e Kerr
Fig. 43. — Gil-Vernet Vila
Fig. 44. — McLean e Coll

Fig. 2. Los diferentes métodos de sustitución total de la vejiga, según U. Bracci. (Tomado de *Chir. Urol.* Edic. Macri-Firenze, 1959).

RESUMEN HISTÓRICO

En la década de los años 50 se inaugura un nuevo y trascendente capitulo en Urología con la interposición de segmentos intestinales en el tramo urinario. La Asociación Española de Cirujanos nos confía en 1963 la ponencia que desarrollamos en base a nuestra estadística de 239 pacientes portadores de intestinoplastias urológicas.(1)

Con la utilización de segmentos de intestino grueso y delgado excluidos de la circulación entérica conseguimos en 1957 la sustitución total de la vejiga tumoral por el colon sigmoide recuperando el paciente la micción por sus vías naturales (Fig. 3) y la sustitución total o parcial de los uréteres con intestino delgado.

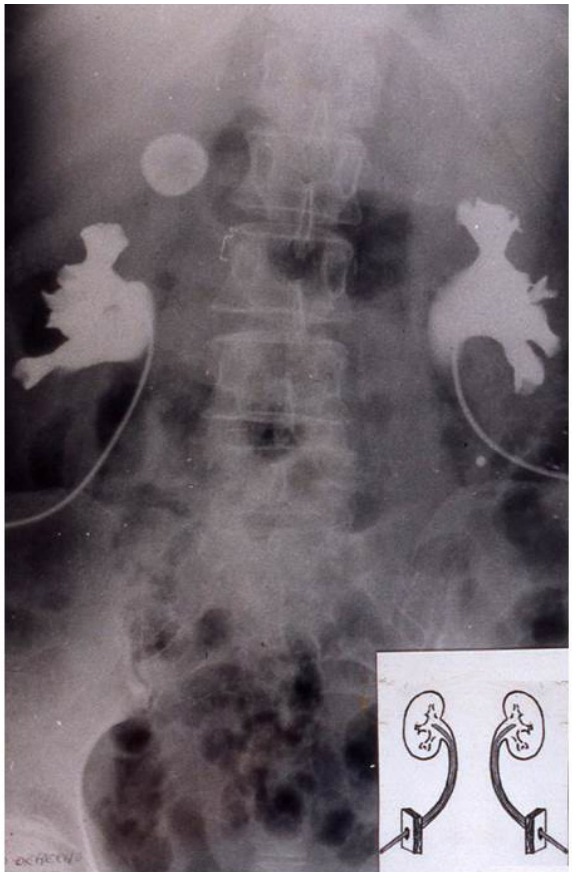


Fig. 3.

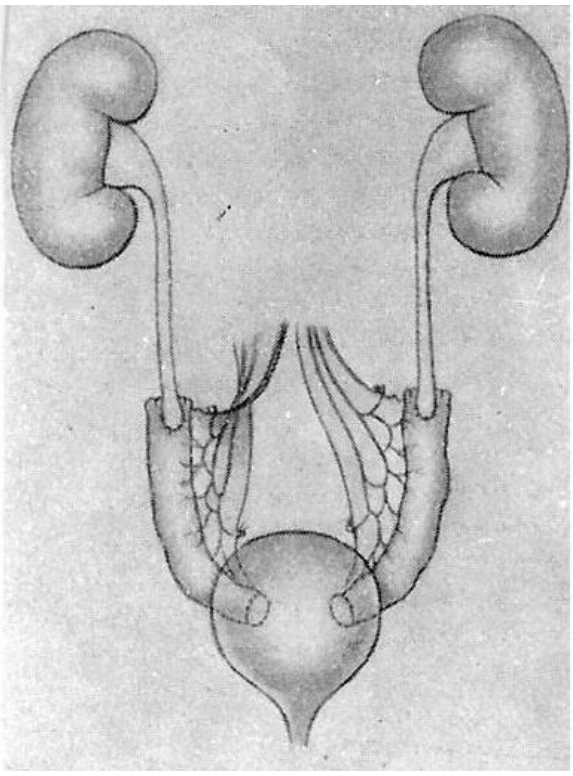


Fig. 4. Sustitución de ambos uréteres pelvianos por dos segmentos de intestino delgado.

Los resultados obtenidos (2), en su mayoría fueron satisfactorios, y quedo demostrado que desde el punto de vista biológico eran perfectamente compatibles con una larga sobrevivencia y que además rescataron a los portadores de la terrible derivación urinaria externa definitiva, permitiéndoles recuperar la micción por sus vías naturales.

Ejemplo, enferma joven que después de una histerectomía ampliada por cáncer de cuello uterino se asoció a dos series de radioterapia, a los 6 meses presenta una hidronefrosis bilateral con obstrucción urinaria por estenosis de ambos uréteres pelvianos, le practicaron ureterostomía cutánea bilateral (Fig. 5) que se mantuvo durante 2 años, y recuperó su función renal, presentaba intolerancia física y psíquica a la ureterostomía cutánea, al no detectarse signos de extensión de su neoplasia se procedió a la sustitución parcial bilateral de ambos uréteres con ileon, (Fig. 5) los extremos dístales de estos segmentos se implantan directamente a la vejiga, lo que significa que el reflujo en el asa ileal es inevitable en el

Fig. 5.

100% de los casos y está en estrecha relación con la presión intravesical y sí esta es muy alta puede alcanzar el riñón y cuando en el neoureter ileal se produce un reflujo importante, éste es un estímulo que determina la motricidad refleja del segmento ileal que se traduce en una gran actividad peristaltica lo que significaba un relativo obstáculo al reflujo.

Urografía intravenosa (UIV) a los 15 días (Fig. 6) a su salida de la clínica, y recupero la micción normal, que realiza cada 3 horas, de inmediato desaparecieron las crisis depresivas. Normalizada su función renal. Buena capacidad tónica y contráctil de ambos segmentos intestinales.

UIV a los 2 años de la operación, lleva una vida normal, no episodios de pielonefritis. Analítica en sangre y orina normales.

Si aguanta las ganas de orinar aparece un tenue dolor lumbar derecho. Se procede a investigar un posible reflujo mediante cistografías retrogradas. (Fig. 6). Aparece reflujo ileal en ambos lados y sólo reflujo renal en el lado derecho sin cambios en la morfología de sus cálices. En el lado izquierdo el reflujo no alcanza al riñón por la mejor urodinámica de su vía excretora.

Conclusión. Las sustituciones parciales del ureter iliaco y pelviano con intestino delgado proporcionaron buenos resultados en el 80% de los casos si bien el 30% presentaba reflujo vesico-renal transitorio con aceptable tolerancia.

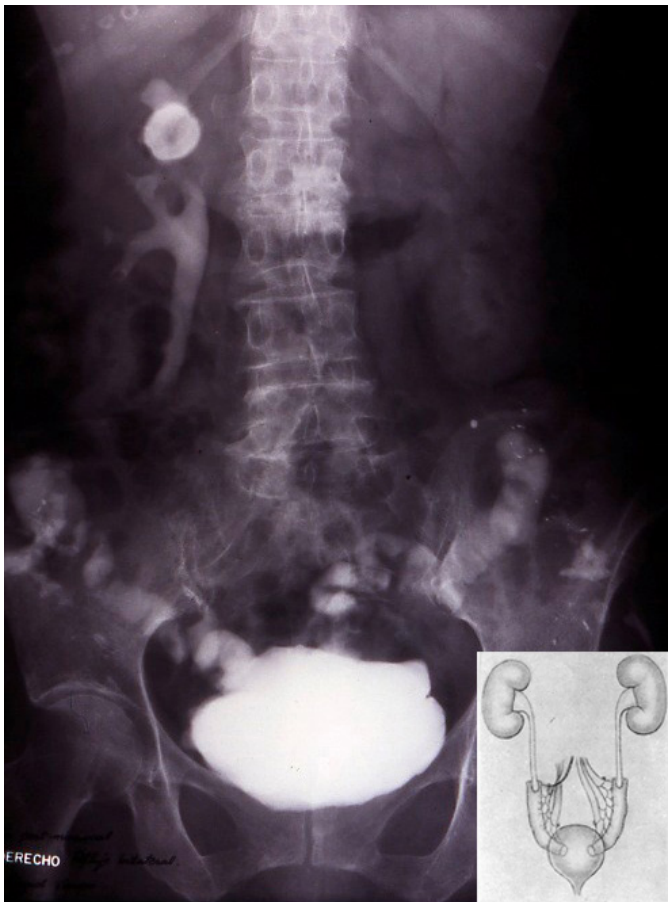


Fig. 6.

Pero las sustituciones totales del ureter con intestino delgado tuvieron otro pronóstico.

Ejemplo: Paciente con riñón único y nefrostomía (Fig. 7), estenosis de todo el ureter por fibrosis retroperitoneal en riñón único. Sustitución total del ureter por el ileon y lesiones de pielonefritis en polo superior del riñón.

Se resolvió el problema obstructivo, se retiró definitivamente la sonda de nefrostromia, mejoró la función renal pero quedó un reflujo vesicorenal activo y pasivo con todas sus consecuencias (Fig. 8). El pronostico de vida depende de la evolución de la función renal. A largo plazo los resultados de la sustitución total del ureter con intestino delgado no fueron satisfactorios.

Fig. 7. Nefrostomía en riñón único por estenosis de todo el uréter.

Las sustituciones del uréter y de la vejiga por el intestino no plantean dificultades técnicas como tampoco las posibles alteraciones electrolíticas, el problema dominante y determinante es el reflujo causa de pielonefritis y de insuficiencia renal crónica.

En la misma ponencia presentamos la solución al problema del reflujo, al dar a conocer la utilización del segmento ileocólico, en urología (4) como unidad anatómica, quirúrgica y funcional al incorporar la válvula de Bahuin, evitando el reflujo ureteral en las interposiciones intestinales en Urología. (Fig. 9 y 10).

Segmento ileocólico que fue plenamente aceptado en el Cong. de la Aso. Fran. de Urol. sobre sustituciones del ureter en 1968. Ponencia desarrollada por el Prof. Lhez de Paris (5).

Fig. 8. Resultado de la sustitución total del uréter por un segmento de íleon.

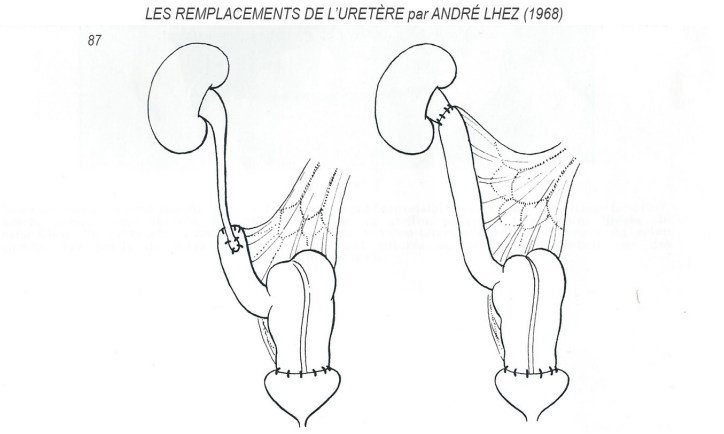


Fig. 9.

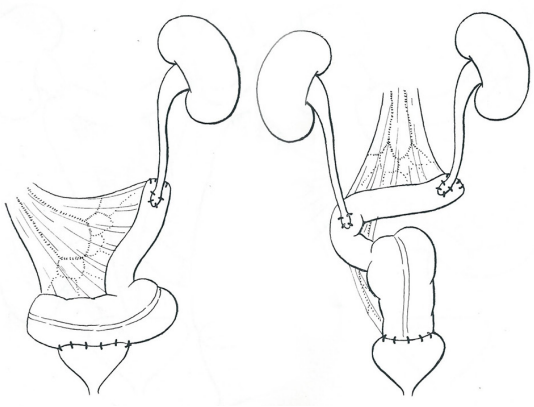


Fig. 10.

Pero en 1965 con la aparición del trasplante renal (TR) del que se benefician no sólo los pacientes de insuficiencia renal sino también otras áreas de la cirugía como el autotrasplante del riñón, que ha sido una aportación muy importante para el tratamiento de la hipertensión arterial-vasculo renal y también ideal en la sustitución del ureter lumbar incluso el ilíaco, siempre y cuando el segmento de ureter pelviano, con su mecanismo antirreflujo normal.

Ejemplo: Este paciente (Fig. 11 A) presentaba un cálculo mayor de 2 cm, fue sometido equivocadamente a litotricia extracorpórea. Los fragmentos se acumularon en el ureter lumbar y se intentó extraerlos endos-

copicamente originando una avulsión de todo el uréter lumbar obligando a la nefrostomía definitiva.

Como el segmento ureteral ilio-pelviano del paciente era normal se procedió al autotrasplante del riñón en situación ilíaca lo que permitió la anastómosis de la pelvis renal al ureter pelviano donde su mecanismo antirreflujo es competente. (Fig. 11 B).

Significa que el autotrasplante del riñón es capaz de sustituir no sólo el ureter lumbar sino incluso el ureter iliaco con total seguridad de que no aparecerá reflujo.

Pero hay casos en los que las lesiones del ureter provocadas por la con nefrostomía o la ureterostomía el riñón carece de vía excretora útil.

Ejemplo: En esta enferma (Fig. 12 A) se le había practicado una ureterostomía cutánea por lesión ginecológica de su uréter pelviano. El decúbito de la sonda y la infección urinaria había provocado una ureteritis crónica e infecciones que invalidaron el segmento lumbar por lo que se resecó todo el uréter salvo sus dos cms. proximales lo que permitió autotrasplantarlo al uréter del riñón contralatereral integrándose en el conjunto riñón, ureter, vejiga. (Fig. 12 B).

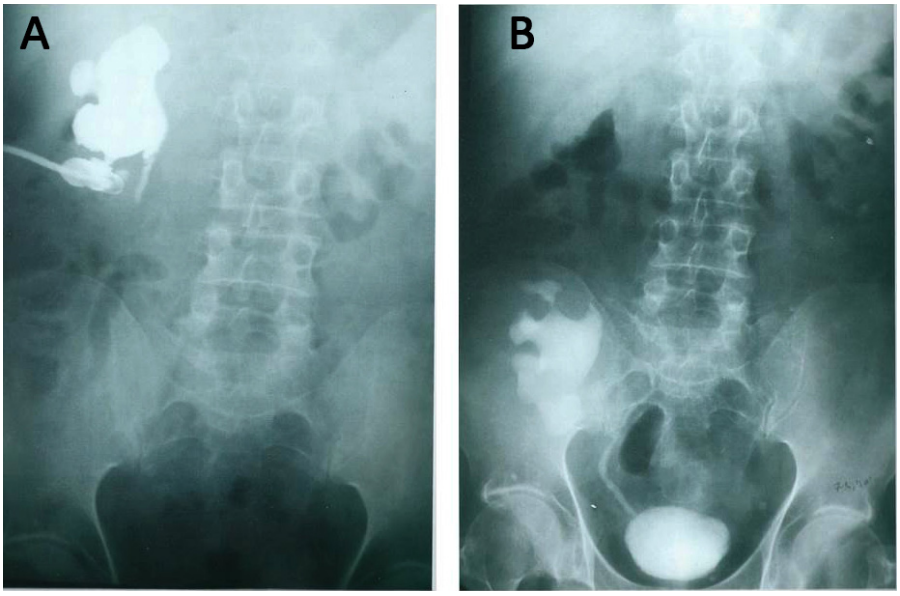


Fig. 11. A. Nefrostomía permanente en riñón único. B. Sustitución del uréter lumbar mediante autotrasplante renal. Anastómosis pelvis renal con el uréter pelviano.

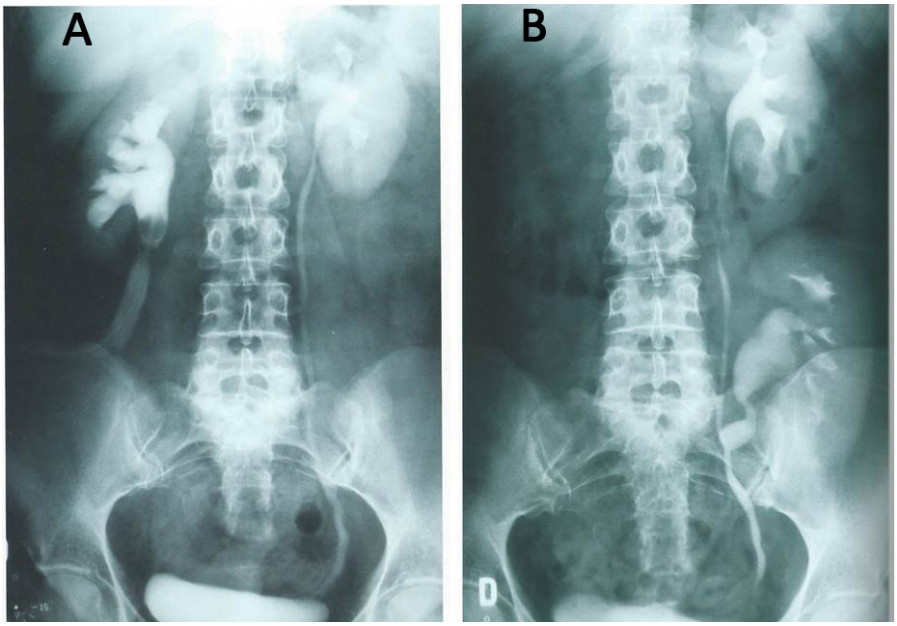


Fig. 12. A. Ureterostomía cutánea permanente. B. Sustitución total del uréter mediante autotrasplante contralateral.

En conclusión, el autotrasplante renal ha demostrado que el mejor sustituto del uréter es el propio uréter cuando éste conserva su mecanismo antirreflujo. La estadística es del cien por cien en 41casos con buenos resultados y sin mortalidad.

Parecía que con el autotrasplante renal se había llegado al techo en las operaciones para la sustitución del ureter lumbar. Pero en los últimos tiempos hemos ideado dos nuevas técnicas con las que se alcanza el mismo objetivo, con menor agresividad; consiste en la desinserción y descenso de los vasos renales que son distintas según sea el ureter lumbar derecho o el izquierdo, hoy nos limitaremos a describir la sustitución del ureter lumbar izquierdo mediante la desinserción del ostium de la arteria renal y su reimplantación a 8-10cm a un nivel mas bajo de la aorta para sustituir al ureter lumbar que ha sido resecado por un proceso tumoral.

BASES ANATÓMICAS

El pedículo renal goza de cierta extensibilidad (unos 2cm.) pero limitada a su vez por la densidad de su vaina conjuntivo-vascular. Esta

vaina es la resultante de la condensación del tejido celular alrededor del pedículo renal y forma un manguito que rodea al segmento próximal de los vasos renales y constituye uno de los elementos de fijación del órgano.

Hay unos datos anatómicos importantes desde el punto de vista quirúrgico y es que la inserción aórtica de la arteria renal izquierda está mas cerca del riñón que la vena y esta es mas larga (45 o 60 mm.), tiene un trayecto horizontal, presenta un segmento preaortico y pasa por el desfiladero aorto-mesenterico por lo que sus condiciones hemodinámicas son mediocres. Otro dato interesante es que en un extenso segmento de la cara anterior de la aorta, situado por debajo de la vena renal, no se encuentra ningún obstáculo vascular importante que impida un eventual deslizamiento pendular de la vena renal izquierda.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Fue la observación quirúrgica la que nos sugirió las posibilidades practicas del descenso de la implantación aortica de la arteria renal izquierda ya que una vez que el riñón ha sido liberado de las paredes de la celda renal y eliminada la vaina conjuntiva- vascular que rodea el pedículo y secciona la vena suprarrenal inferior, el riñón solamente desciende unos 2 o 3 cm, comprobándose que, es la arteria y no la vena, la que se opone a un mayor descenso. De ello se deduce que es la altura de inserción de arteria renal, que por hallarse en un plano mas próximo al riñón es el que rige el grado de descenso del órgano.

Esta última observación fue lo que nos hizo ver que si trasladamos la embocadura de arteria renal en un lugar mas debajo de la aorta y liberamos su cara anterior, para facilitar el recorrido pendular de la vena, se logra un descenso notable del riñón, sin que ello represente una disminución del calibre de la vena sino que por el contrario mejorar sus condiciones hemodinámicas al alejarse del compás aortomesentérico. Por consiguiente, al disminuir la distancia entre el riñón y la vejiga, el ureter queda sobrante, flexuoso, lo que permite la resección de la vía excretora en unos 8 o 10 cm. y la anastomosis sin tensión de sus cabos.

La nueva embocadura de la arteria no queda a contracorriente sino en ángulo recto en la aorta sin que se hayan observado alteraciones en la circulación y función renal.

INDICACIONES

Esta operación está indicada en estrecheces cicatriciales extensas del ureter lumbar y de la unión pieloureteral, secuelas de la cirugía iterativa por litiasis, en los fracasos de las plastias por hidronefrosis, en las fístulas ureterales y en tumores de la vía excretora alta. En las perdidas de substancia importantes debido a lesiones operatorias en el transcurso de la cirugía digestiva (colon, apéndice) en cirugía vascular (resección aneurismas) cirugía del simpático, ureteritis segmentaria inflamatoria y traumatismos en vía excretora alta. (Fig. 13 A).

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La vía de abordaje es la clásica lumbotomia postero- lateral con resección de la 12ª costilla.

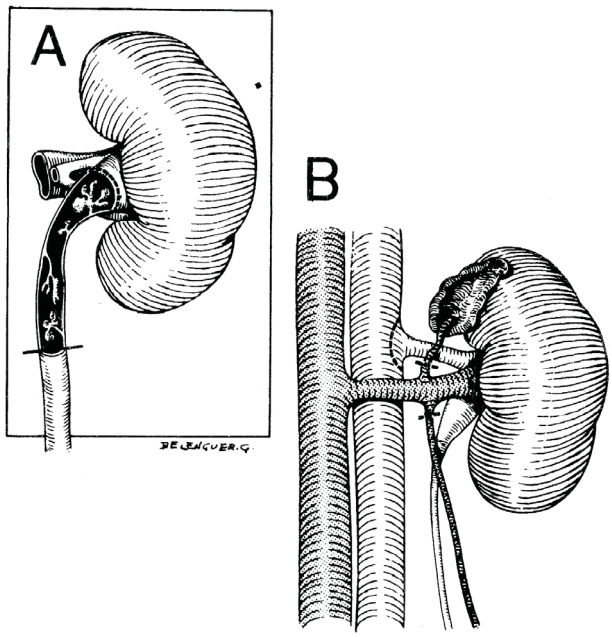


Fig. 13. A. Resección de un largo segmento de uréter lumbar con múltiples tumores papilares. B. Sección de la vena suprarrenal y gonadal, y arteria renal con su óstium renoaórtico.

El procedimiento operatorio comporta la disección completa del riñón y de su pedículo. Verificado que la estenosis o la pérdida de substancia no puede ser reparada mediante anastomosis directa se libera el tronco de la arteria, su ostium y la cara lateral, anterior y posterior de la aorta en extensión suficiente que permite situar lateralmente un clamp curvo de Satinsky.

Se ligan todas las colaterales de la vena renal que debe ser liberada en toda su longitud hasta llegar a la cava. Despegamiento del peritoneo posterior de la cara anterior de la aorta con el fin de facilitar el deslizamiento pendular hacia debajo de la vena renal en el momento de descender el riñón,.(Fig. 13 B).

Se clampa lateralmente la aorta y se obtiene la arteria renal con su ostium, el orificio de la aorta es suturado con puntos sueltos.

Se procede a la perfusión renal in situ (Fig. 14) con líquido de Collins a 4º C según técnica original (2), que sale por la vena gonádica.

Sujeto el riñón solo por la vena es desplazado a lo largo de la aorta hasta alcanzar el punto máximo de descenso en donde se restablecerá la circulación renal mediante anastomosis del ostium renal aórtico a la pared lateral de la aorta con puntos sueltos. (Fig. 14 B).

El tiempo promedio de isquemia renal es de unos 30'. Al estar el riñón en hipotermia se evita la tubulopatia isquémica y la trombosis intravascular y permite confeccionar la anastomosis sin agobio de tiempo.

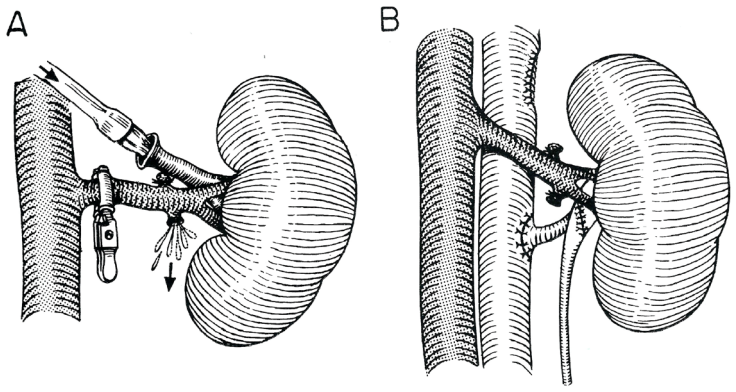


Fig. 14. A. Hipotermia renal mediante perfusión intra-arterial con solución de Collins a 4ºC que sale por la vena gonática. B. Descenso del riñón izquierdo mediante reimplantación de su óstium renoaórtico a un lugar más bajo de la aorta, y restablecimiento de la continuidad urinaria.

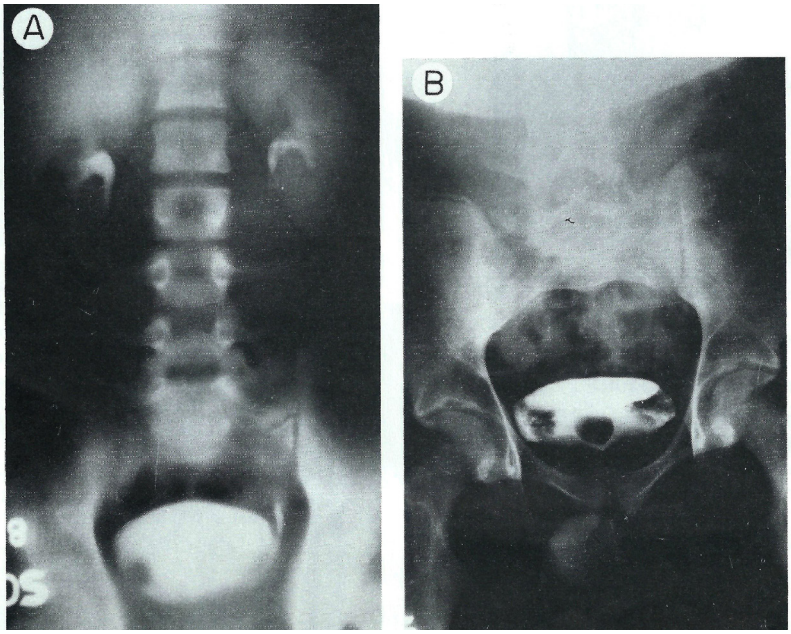


Fig. 15. A. Urografía intravenosa en un joven de 19 años que presenta múltiples tumores papilares en el uréter izquierdo, en la pelvis renal y en la vejiga. B. La cistografía muestra múltiples tumores de tipo papilar en la vejiga urinaria.

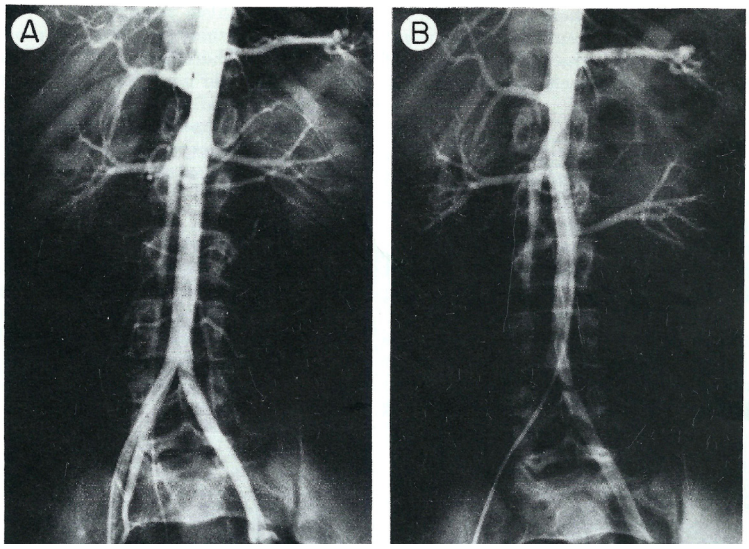


Fig. 16. A. Aortografía preoperatoria. B. Aortografía postoperatoria después del descenso de la anastómosis renoaórtica del riñón izquierdo.

Fig. 17. Urografía postoperatoria.

La continuidad urinaria se restablece con catgut del 5/0 o 6/0 y la anastomosis queda protegida por una nefroureterostomía mínima mediante un tubo multiperforado de silicona (3).

RESULTADOS

Este procedimiento se ha utilizado en 15 casos. Cinco por tumores del ureter y pelvis renal diez por estrecheces cicatriciales del ureter lumbar y de la unión pieloureteral. No hubo complicaciones y los resultados fueron muy satisfactorios

BIBLIOGRAFÍA

1- GIL-VERNET J.Mª. RAPPORT. VI Cong. Asoc. Española de Cirujanos. Barcelona, Octubre 1963. El trasplante intestinal en cirugía urinaria, Cir. Gin. Urol. 1963. 7 (4). pp. 313-395.
2- GIL-VERNET J.Mª: Formation de la vessie Urinarie artificielle fonctionament. Indications, technique et resultats. XI Cong. Soc. Intern. Urol. Stock. 1958_8: 117-120.

3- GIL-VERNET J. Mª. Rapport. Resultados lejanos de las enteroplastias. Congreso Hispano-Portugues. Madrid 1964. Arch. Esp. Urol. 1964.17: 117-156.
4- GIL-VERNET J. Mª: The ileocolic segment in Urology Surgery. J. Urol. 1965,94: 418-425.
5- LHEZ A. Rapport. Les remplacements de l'uretère. 62 Session, Paris, 1968. Asso. Fran. Urol. J. d' Urol, 74: 1968. 87-88.
6- GIL-VERNET, J. Mª: Descent of the right renal vein. J. Urol., 120: 668, 1978
7- GIL-VERNET, J. Mª: Nuevo método para la preservación del riñón en cirugía vasculo-renal. Cir. Esp., 26: 179, 1972.
8- GIL-VERNET, J. Mª: Minimum nephrostomy. Urology, 9: 620,1977.

INTERVENCIONES

Prof. García-Sancho

Mi mas efusiva felicitación al Prof. Gil-Vernet por su excelente cominocación. El Prof. Gil-Vernet, como demuestra en todas sus intervenciones, es una excelente muestra de lo que es la I+D+i. Su contribución al desarrollo de la Urología ha sido una constante en esta especialidad. En la exposición de hoy nos ha mostrado de forma extraordinariamente didáctica y bella la sustitución del uréter utilizando intestino delgado o colon para ello. Me gustaría preguntarle la posibilidad del empleo de una bolsa de Heidenhein en la sustitución total o partcial de la vegija (gastrocisoplastia), intervención de la que, yo sepa, existen escasas publicaciones.

Por otra parte, quiero mostrarle mi pública gratitud cuando, hace ya 39 años, presidió el tribunal que me otorgó la Cátedra de Cirugía que he ejercido hasta mi jubilación.

Prof. Ruiz de Burgos

Mi felicitación al Prof. Gil-Vernet es por doble motivo. El primero y principal es por oírle nuevamente en la Real Academia Nacional de Medicina, sabiendo que usted ha sido y es una referencia internacional de la cirugía urológica española. Lo digo además porque, sirviendo de ejemplo, ya en 1984 trabajando como urólogo en Alemania, publicábamos en la revista Der Urologe nuestra experiencia utilizando su técnica de antirreflujo en niños, con muy buenos resultados.

En segundo lugar felicitarle por la demostración de maestría quirúrgica en el autotransplante renal. Pero, como en alguna ocasión le he oído decir» el desarrollo muere con la evolución del propio desarrollo…», yo le comento y pregunto:

Sabemos que el 85% de los tumores uroteliales de las vías superiores son papilares y el 50% de ellos presentan invasión de la lámina propia o muscular, y es debido al reducido tamaño de las muestras que se obtienen por ureterorrenoscopia, y que es difícil por tanto la correlación exacta del estadio del tumor. Además, dado que la mayoría de los estudios coinciden en señalar que la probabilidad de recurrencia, incluso con las revisiones frecuentes, avanza a enfermedad invasiva en una cantidad significativa de pacientes (el 67% de los tumores de grado 4 presentan invasión, estadio T2 ó T3), es lógico pensar en el algoritmo establecido de que el mejor tratamiento para pacientes con este tipo de lesiones, tumores de las vías urinarias superiores, grandes, de alto grado e invasores, multifocales y tumores recurrentes de grado medio no invasores de la pelvis renal o del uréter próximo, sea la nefroureterectomia abierta o laparoscópica con resección del manguito vesical, reservándose entonces, el tratamiento endoscópico conservador (preservación de la nefrona) para pacientes con riñón único o con afectación renal bilateral que impide un procedimiento abdominal importante, o en pacientes seleccionados con lesiones de bajo grado y riñón contralateral normal.

Por tanto yo quisiera preguntarle si usted cree que el procedimiento expuesto cumple con los algoritmos oncológicos actuales. Si esta técnica seria valida actualmente para casos como el que nos acaba de presentar, y en definitiva en que pacientes afectados podría indicarse.

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE

Hoy hemos tenido una Sesión de extraordinaria belleza clínica, por un lado Gil-Vernet ha puesto de relieve todo lo que le debe la Urología moderna y todavía se contemplan con asombro las técnicas que presenta, que siguen siendo modernas pero que cuando se presentaron constituían la auténtica punta de lanza de la técnica quirúrgica. Como ha dicho García-Sancho la película que ha proyectado es realmente espectacular.

Berrazueta por su parte tiene el don de la claridad y por tanto el siempre muy pedagógico, y ha presentado con sencillez un problema que sin embargo es muy complejo y en el que es preciso un estudio clínico muy pormenorizado y muy individualizado de cada paciente concreto.

Muchas gracias a todos, se levanta la Sesión.

XV SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE JUNIO DE 2014

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

LAS ENFERMEDADES Y SUS CLASES

DISEASES AND ITS TYPES

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

ACCIÓN SINÉRGICA DE LA DEGUELINA Y LA FLUDARABINA EN CÉLULAS PRIMARIAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) Y EN UN MODELO MURINO DE LLC

SYNERGISTIC ACTIVITY OF DEGUELIN AND FLUDARABINE IN PRIMARY CELLS FROM CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS (CLL) AND IN A CLL MURINE MODEL

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN ANTONIO VARGAS NÚÑEZ

Académico Correspondiente

LAS ENFERMEDADES Y SUS CLASES

DISEASES AND ITS TYPES

Por el Excmo. Sr. D. MANUEL DOMÍNGUEZ CARMONA

Académico de Número

Resumen

Con ésta conferencia, pretendo definir lo que es la enfermedad y sus tipos explicando los criterios para su clasificación de acuerdo con diferentes puntos de vista, como el etiológico, el teleológico, repercusión social, distribución espacial y temporal, mecanismos de producción, factores de riesgo, órganos que afecta, etc.

Como hay enfermedades que no existen dedico un capítulo final de ésta disertación al desarrollo de las mismas.

Abstract

With this conference, I intend to define what is the disease and its types explaining the criteria for classification according to different points of view, as the etiologic, teleological, social impact, spatial and temporal distribution, production mechanisms, risk factors, which affects organs, etc.

As there are diseases that do not exist dedicate a final chapter of this dissertation to develop them.

El lenguaje se transmite por medio de palabras orales o escritas. Los errores en la transmisión oral de las palabras se pueden producir en cada paso, multiplicándose su efecto. Un juego infantil sitúa a los niños formando un corro y uno de ellos le dice al oído del que está a su derecha un determinado mensaje que este debe transmitir al que está a su lado y así sucesivamente hasta que vuelve al primero. Este dice en voz alta «Yo he dicho...y me ha llegado lo siguiente, provocando el lógico regocijo. De modo semejante un cuento cuartelero relata la transformación de una orden al ir pasando del coronel hasta el alférez que tiene que cumplimentarla.

En la transmisión de las palabras se pueden producir ambigüedades y errores, haciendo que sea diferente para quien la oye o lee de la quién la formuló. Al definir no hay que «diluir en otras palabras», como Jorge Luis Borges consideraba que era el definir.

Para evitar errores se debería conocer el significado perfecto de cada palabra de la definición así como el de las palabras que definen la anterior, y así ilimitadamente, lo que llevaría a un galimatías sin sentido. Permítanme que les resuma una interesante historieta del TBO en cuyas viñetas se representaba el diálogo de un niño con su padre: «Papá, ¿qué es verde? —Verde es el color de la hierba. —y, ¿qué es hierba? —Hierba es la comida de las vacas; y ¿qué son vacas? —Las vacas son unos animales que dan leche. —y ¿qué es leche? —Leche es un alimento de color blanco. —Ah gracias padre ¡Ya sé lo que es verde!» (oficialmente leche es «el producto del ordeño higiénico, regular completo e ininterrumpido de vacas lecheras sanas exenta de contaminantes»).

DEFINICIÓN: deriva del definito latino, que significa «establecer los límites que encuadran y fijan lo definido». Es el constructo oral o escrito que nos proporciona exacta, unívoca, aunque pretenciosamente, el conocimiento y su transmisión oral o gráfica. Sócrates enseñó a Glaucón, según Platón (VI-V a. C.) en «La República», que definir era «cazar, apresar el concepto y fijarlo» de modo que se pueda conocer universalmente. Disponer de buenas definiciones es muy importante. Baldaré exigía a los que deseaban conversar con él que «definieran primeramente los términos que iban a emplear». Definir significa, lograr el conocimiento, estableciendo los límites en los que se encuentra lo definido. La definición de los objetos o de las cosas, «res rei», se hace relacionando sus características y propiedades sensibles con la de otras cosas conocidas, lo que es difícil como nos señalaron, entre otros, Laín Entralgo o Emerson para quién sería «semejante a un dios aquel que pudiera definir (y dividir) con justificación», dificultad que, se acrecienta si se trata de definir abstracciones mentales, constructos, que carecen de existencia sensible, como son las ideas, o los conceptos, a los que a menudo definimos como quisiéramos que fuesen, como hacía el inteligente conejo del cuento «Alicia en el País de las Maravillas» de Lewis Carroll, o como los principios inmanentes de Groucho Marx, aunque si no nos gustasen los cambiaría. Esa dificultad, llevó a Disraeli a decir «Odio las definiciones».

Las definiciones se hacen con palabras que reflejan los conceptos de quienes las emiten modeladas por la cultura y los valores sociales y los personales, lo que hace que su significado no sea preciso, ya que toda de-

finición, depende de la interpretación que nuestro cerebro, utilizando el depósito de la memoria les va dando significado y estableciendo relaciones. Pero incluso con buenas definiciones, especialmente si se las quiere «utilizar» como suele ocurrir en los negocios y en la política, campos en los que puede interesar interpretarlos torticeramente.

Las definiciones suponen acuerdo relativamente unánime sobre su contenido y límites. Se hacen con palabras cuyo significado debe ser muy claro para todos. Los ejemplos sobran, por mencionar uno el «Todos tienen derecho a la vida», de la Constitución española excluye para los socialistas al nasciturus, pese a lo acordado, en sus deliberaciones, por los padres constituyentes.

Aristóteles exigía que las definiciones incluyeran la clase, es decir, el conjunto que reúne a los miembros con una o varias características comunes, exactamente definidas y dentro de cada clase su familia, orden, género, especie, raza, variedad, etc. hasta llegar a lo específico de lo definido, del mismo modo que lo hace la taxonomía biológica, aplicable a múltiples términos incluso a abstracciones. Cada definido puede formar parte de numerosas clases, que pueden ser independientes, o secantes entre sí.

Toda definición puede representarse como un árbol cuyo tronco simboliza lo definido y cada una de sus ramas a sus componentes.

En 2013, tuve el honor de pronunciar ante ustedes una conferencia, sobre el concepto y las definiciones de lo que llamamos salud y las implicaciones que estas tienen, especialmente la de Stampar, diputado socialista de Zagreb como: «Un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solo la ausencia de enfermedades», tan llamativa como un alarido o como un grafiti, que cuando se fundó la OMS la incorporó al prólogo de su Constitución, universalizándola, siendo adoptada por una pléyade de autores con algunas modificaciones, algunas tan «ingeniosas» como la de substituir «completo bienestar» por «el bienestar completo».

Esta tarde, completando el tema de la Salud, para el que no pudo haber debate, pretendo desarrollar lo que son las enfermedades y sus diversas clases. Recordando que el vocablo enfermedad, deriva del latín infirmitis.

Si la salud, volviendo a Stampar-OMS, fuera «…y no solo, la ausencia de enfermedades, circunstancia que no significa necesariamente que exista salud». Definir la salud como ausencia de enfermedad y a esta como ausencia de salud, nos introduce en el círculo vicioso de la definición que un Diccionario daba de la palabra liebre «véase conejo y

la de conejo véase liebre». No se debe definir el vocablo «enfermedad», apoyándose en la definición de salud, como lo hacen, los Diccionarios de la RAE para el que la enfermedad es «alteración más o menos grave de la salud» y la del Espasa «Alteración más o menos grave, de la salud» y «Cada una de las dolencias o achaques, a los que está sujeta la economía de los seres orgánicos» o la de la 1ª acepción del de la RANM (2013) que dice «Alteración estructural o funcional del organismo que origina la pérdida de Salud», que define perfectamente la 2ª acepción como: «El conjunto de alteraciones, síntomas y signos organizados de acuerdo con un esquema temporo-espacial determinado, que obedece a una causa concreta, (conjunto de factores primarios, secundarios o terciarios) que se manifiesta de modo similar en sujetos diferentes, permitiendo clasificar e identificar a las distintas enfermedades».

Si salud es un concepto único, (Salud es...) no hay saludes, aunque se habla de «salud de hierro» y de «salud frágil» mientras que lo que se ha considerado su opuesto, la enfermedad, es múltiple, clasificable de acuerdo con numerosos criterios independientes entre sí o solapados en diferentes grados, con otros. Las enfermedades pueden representarse gráficamente como un conjunto dispuesto en espacios físicos independientes entre sí, o siendo tangentes o secantes, solapando varias enfermedades. Por ej. la neumonía puede producirse por infecciones bacterianas, parasitarías, por hongos, virus, o una coniosis (silicosis, aspirar polvo de palomas etc.), o por «vapear» cigarrillos electrónicos conteniendo glicerina.

Entre los numerosos criterios que se pueden utilizar para clasificar las enfermedades, destacamos los siguientes:

A. Por órganos o sistema afectados exclusiva o preferentemente como el cardiovascular, el respiratorio, el digestivo, el genito-urinario, el músculoesquélético, el sistema nervioso, los órganos de los sentidos visión, audición y fonación etc. En este criterio se basan la mayoría de las especialidades médicas.
B. Por su patogenia: inflamatoria, necrótica, degenerativa como las neurodegenerativas Alzheimer, parkinsonismos, especialmente el Parkinson y la enfermedad de San Filippo, alérgica, autoinmunidad y neoplásica.
C. Por las actividades en las que se presenta exclusiva o preferentemente como el trabajo, el deporte (alpinismo, rugby) el ocio (toreo), etc.
D. Por su causa o criterio etiológico. Los libros hipocráticos, (Hipócrates, como se sabe no era una única persona) establecieron que las

enfermedades no procedían de los dioses, (Esculapio y sus dos hijas Panacea e Higeia), sino de la Naturaleza, es decir de «los aires, de las tierras y de los lugares», en los que residen numerosos subcriterios para clasificar las enfermedades entre los que destacan:

a) El genético, debiéndose la enfermedad a genes constitutivos, o a los específicos de los cromosomas X e Y, unos y otros dominantes o recesivos, siendo muchos susceptibles a factores ambientales o epigenéticos.
b) Factores físicos:
   1) Mecánicos, heridas, aplastamientos, picaduras, mordeduras.
   2) Radiaciones subclasificables por la longitud de su onda en luminosa que causa deslumbramiento, ceguera y acantosis actínica, lesión precancerosa del pabellón auricular… La radiación térmica, de larga longitud de onda, que causa quemaduras. Las radiaciones ionizantes, gamma y rayos X.

E. Por organismos: priones, (como el de la Encefalitis espongiforme), virus, bacterias, protozoos (Toxoplasma, Giardia, etc.), metazoos, hongos, algas…). Todos ellos son transmisibles por las relaciones sexuales, genito-genitales, genito-oral y genito-anal. Las venéreas clásicas, lues, gonococia, y chancro blando.

F. Por contacto: lepra, sarna, y gran número de infecciones hospitalarias entre ellas la fiebre puerperal cuyo origen se desconocía pese a la investigación epidemiológica exhaustiva, que llegó a variar el itinerario del sacerdote que llevaba la extremaunción a las mujeres, hasta que Semmelweis obligara a lavarse las manos a los estudiantes que después de trabajar en la sala de disección atendían a las puérperas, mereciendo ser llamado el «Salvador de las madres».

G. Por el aire exhalado al respirar y especialmente al toser y estornudar los enfermos de: tuberculosis, gripe, catarros, sarampión, varicela, tos ferina, estreptococias, meningitis, etc.

La legionellosis, es vehiculada por el aire conteniendo gotitas de agua conteniendo la L. pneumophila desarrollada simbióticamente con diversas amebas de vida libre, en el agua retenida en las conducciones de agua, especialmente en los estrechamientos y en las curvaturas, en el agua de los refrigeradores domésticos e industriales, en los suelos encharcados, en embalses etc. en donde crecen las amebas. Fueron los científicos de Atlanta los que descubrieron el mecanismo de transmisión gracias a un estudio epidemiológico que llegó a valorar el riesgo de los que pasaban por las aceras cercanas al Hotel

Bellevue. Muy interesante fue la observación de que solo enfermaban los nuevos huéspedes como fueron los legionarios (excombatientes americanos) y no los empleados ni los residentes permanentes.

Por el agua de las griferías de las UCI hospitalarias se ha transmitido raras veces la Stenotrophomonas maltophilia (San Miguel y col. 2014) y en los jabones se ha encontrado la Raoultella planticola.

H. Por el agua de bebida (tifoidea, cólera, amibiasis…).

I. Por alimentos contaminados, que afectan a los comensales que comparten una comida. Los microorganismos causales incriminados son la Salmonella enteritidis, Listeria monocytogenes, Shigellas, Campylobacter coli y enteritidis, Vibrio cholera, vulnificus, parahaemolyticus, los diversos tipos de Escherichia coli, entre ellos la 0157; H7, la Yersinia enterocolítica, la Pseudomona aeruginosa que en 2OO4 contaminó la leche de los biberones, los pañales, el lavavajillas de la Unidad de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón que en 3 meses, afectó a 30 y mató a 4 prematuros achacándose a que las madres no habían efectuado el adecuado reposo. El Tribunal Superior de Justicia de Madrid diez años después sentenció que la causa de la muerte había sido la inadecuada higiene en la preparación de los biberones, debiendo el Hospital indemnizar a las víctimas. En este año 2014 se produjo un brote con elevada letalidad en una familia que compartían una comida.

J. Por animales o zoonosis (tuberculosis bovina, brucelosis, carbunco, muermo, etc.).

Enfermedades transmitidas por artrópodos chinches, Triatomas (vichucas), moscas, mosquitos, (Culex, Anopheles, Myzomias). El paludismo, dengue, chikunguya, Chagas…, causan anualmente casi 2 millones de enfermos en el mundo, y su impacto aumenta debido a la contaminación ambiental, a la urbanización y al imparable cambio climático, que causa inundaciones y lluvias torrenciales que facilitan el desarrollo de vectores.

El virus hemorrágico Marburgo transmisible por el aire y por los órganos y secreciones de los enfermos transmitido probablemente por los murciélagos tropicales del África central. Afectó a Angola en 2005, matando a unas 300 personas. En febrero de 2014 comenzó una epidemia de fiebre hemorrágica, Ébola en Malí y Guinea causando más de 100 casos. Es tan contagioso que para acercarse a los enfermos hay que enfundarse un traje de protección 4 (P4) aislante tipo astronauta, que cubre todo el cuerpo (mono hermético, guantes, máscara y gafas), con el que se debe cubrir los contactos durante su cuarentena.

K. Por agentes químicos tóxicos, vegetales belladona de la Atropos belladona (el veneno preferido de Catalina de Medicis), la cicuta, el beleño, las setas especialmente las Amanitas, sobre todo la phalloides e inorgánicos como el arsénico, el mercurio, los detergentes, los plaguicidas usados como agresivos, para cometer asesinatos o en la guerra química (cloro, fosgeno, órgano-clorados y órgano-fosforados (Tabún, Somán, Sarín).

L. Por el tipo básico de su tratamiento: Cirugía, injertos, trasplantes, radiaciones, quimioterápicos, terapias especiales etc.

M. Pudiera ser morbígenas algunas lecturas de obras literarias como las románticas que afectaron a Md. Bovary, la protagonista de Faubert o Santa Teresa de Jesús influida por sus lecturas piadosas, intentó escaparse de su casa con su hermano, para convertir musulmanes o finalmente, el Kempis, cuya lectura enfermó a Amado Nervo como nos dijo en esta hermosa poesía:

«Sicut nubes, quasi naves, velut umbra...»
Ha muchos años que busco el yermo,
ha muchos años que vivo triste,
ha muchos años que estoy enfermo,
¡y es por el libro que tú escribiste!

¡Oh Kempis, antes de leerte amaba
la luz, las vegas, el mar Oceano;
mas tú dijiste que todo acaba,
que todo muere, que todo es vano!

Antes, llevado de mis antojos,
besé los labios que al beso invitan,
las rubias trenzas, los grande ojos,
¡sin acordarme que se marchitan!

Mas como afirman doctores graves,
que tú, maestro, citas y nombras,
que el hombre pasa como las naves,
como las nubes, como las sombras...

huyo de todo terreno lazo,
ningún cariño mi mente alegra,

y con tu libro bajo del brazo
voy recorriendo la noche negra...

¡Oh Kempis, Kempis, asceta yermo,
pálido asceta, qué mal me hiciste!
¡Ha muchos años que estoy enfermo,
y es por el libro que tú escribiste!

El mucho leer libros de caballerías y el poco dormir transmutaron a un hidalgo, natural de un lugar, de la Mancha, del que Cervantes no quiso recordar su nombre, en el heroico caballero D. Quijote de la Mancha.

N. Algunas enfermedades tienen como agente causal otra enfermedades; así una amigdalitis estreptocócica puede causar una fiebre reumática y esta una endocarditis. Una faringitis meningocócica puede dar una meningitis. El intestino y el colon irritables se deben a disbacteriosis en su mayoría por el predominio de la Cándida albicans que desequilibrio cuanti y cualitativo de la microbiota de la pared intestinal estimulante del sistema inmune causando el intestino o el colon irritables.

Las demencias pueden desencadenarse por mutaciones, por sedentarismo, tabaco, obesidad, sobrepeso, hipertensión diabetes que actúan sobre los vasos encefálicos).

O. Por su distribución topológica: montaña, desierto, zonas árticas, templadas, subtropicales, tropicales.

P. Por su distribución temporal: endémicas, pandémicas, epidémicas y esporádicas.

Q. Por su frecuencia: Son frecuentes el catarro común, las gripes, amigdalitis, reumatismos músculo-esqueléticos, neuropatías, etc. y de otro lado las infrecuentes que pueden llegar a ser raras, la mayoría debidas a genes mutados, que tan brillantemente nos mostró el Prof. Casado de Frías.

R. Según normas legales. Algunas enfermedades deben ser notificadas en conjunto a nivel de naciones como las infecciosas. Otro grupo son las enfermedades declarables a nivel nacional y las enfermedades de declaración internacional, hoy erradicadas. Hay enfermedades en las que la ley puede ordenar su ingreso en centros especiales como lazaretos, manicomios.

S. Enfermedades del espíritu que afectan a la moral y a la conducta y que son enfermedades de acuerdo con la 2ª acepción de la definición

de enfermedad de la RAE. «Pasión dañosa o alteración en lo moral o espiritual» y el Espasa «Pasión o alteración en lo moral del espíritu», que nos autoriza a incluir como enfermedades a los pecados capitales o mortales que según el Catecismo del padre Ripalda son: soberbia, avaricia, lujuria, ira, gula, envidia y pereza, a los que añado el odio y sobre todo el rencor que es odio concentrado, recocido, que se convierte en la finalidad obsesiva de la vida de la persona que lo padece y que la extiende a su familia y la propaga en las siguientes generaciones, siendo causa de horribles crímenes. Su único tratamiento es el arrepentimiento completado, en lo posible por la restitución de lo arrebatado a la víctima del odio.

La creación de odio es el primer e imprescindible paso para una guerra o un genocidio. Una excepción: Durante el asedio del Alcázar de Toledo, un joven, que fue llamado «el ángel del Alcázar» decía a los defensores «Disparad, pero sin odio».

Recordemos a los Montescos y Capuletos de la tragedia Romeo y Julieta y entre los casos españoles los asesinatos entre familias de Puerto Hurraco, el asesinato en 2013 por Bretón de sus, al parecer, queridos hijos, para vengarse de su mujer que quería divorciarse. Los asesinatos en Santiago de Compostela de los abuelos maternos y de la niña Asunta Porto por sus degenerados padres adoptivos (La Guardia Civil encontró en el móvil y en el ordenador de Alfonso Basterra, fotos de la niña con «cierto contenido sexual» y fotos eróticas de mujeres asiáticas. También se encontró ADN de Alfonso en las bragas de Asunta…).

Otra enfermedad del espíritu, que no debe confundirse con una psicopatía (cuyos pacientes sufren y hacen sufrir) fue el caso ocurrido en mayo de 2014 cuando Raquel Gago, policía municipal de León fue a la casa de su amiga Montserrat Triana Martínez González, para tomar café. A los 5 minutos, la funcionaria María Montserrat González, madre de Triana asesinó con tres tiros en la espalda y en la cabeza, un vez caída en el pavimento de una pasarela sobre el río Bernesga, por la que caminaba Isabel Carrasco, Presidente del PP y de la Diputación de León con un revolver comprado a un toxicómano, verosímilmente pagado con droga decomisada, con la colaboración de su hija, Montserrat Triana Martínez, ingeniero de telecomunicación, ambas militantes del PP y la de una policía municipal, que escondió el arma, durante no menos de 30 horas. Mientras se encontraban en la Comisaria, antes de hacer su declaración Montserrat dijo a su hija, que no

se preocupara que la iba a exculpar. Triana le pidió a su madre que no dijera que la tenía un policía local. Dos agentes, llegados de Burgos, les dijeron que les tomarían declaración cuando se encontrara el arma. Montserrat atribuyó su odio a la Presidente, a haber frustrado la carrera profesional y política de su hija, Montserrat Triana Martínez. «Me vi obligada a hacer justicia por todo lo que le estaba haciendo a mi hija», confesó fríamente haber sido la autora de los disparos. «La maté, por venganza y porque se lo merecía; hizo mucho daño a mi familia». Llevaban 18 meses preparando el crimen, recogiendo datos de itinerarios, horarios habituales con planos de su víctima. «Llevaba mucho tiempo intentándolo» dijo y volvería a matar a Carrasco otras 30.000 veces y «Hacía mucho que no comía como he comido hoy».

Vergonzosamente aparecieron en León dos pintadas vejatorias para la víctima que decían: «Aquí murió un bicho» y «Aquí murió una cacique». En las redes sociales de varias localidades, entre ellas de Valencia, se hicieron loas a este asesinato.

Otra enfermedad «del espíritu» es la depredación sexual ejercida por personajes cuyo prototipo masculino es D. Juan Tenorio (recordemos «yo a los palacio subí, yo a las cabañas bajé y en todas parte dejé memoria amarga de mi». y el no menos deleznable su equivalente femenino de «la mujer fatal o la mujer pantera», cuyo pecado o crimen suele ser aceptados, envidiado y hasta exaltado socialmente. Hay que educar especialmente a los jóvenes en el rechazo de esas conductas, que son un tipo de maltrato psíquico y castigar adecuadamente a los abusadores sexuales especialmente los violadores, en los que la sexualidad expresa el desprecio al prójimo. En un grado menor tenemos aquellas personas generalmente jóvenes que satisfacen su vanidad, o protegen su yo, enamorando a otros. Se requiere una educación sentimental. No es lícito exigir que nos quieran, porque yo le o la quiero y mucho menos «la maté porque era mía». Releamos la novela de Stephan Zweig «La piedad peligrosa». La piedad no vale si no se tiene intención de involucrarse.

PARABOLA DE LOS OJOS

Iba toda desnuda la visión estupenda
con blancores de nardo, atrayente y fatal,
y su voz era flama, y su vientre era ofrenda
en que el sexo fulgía como un áureo trigal.

En unánime angustia se apiñaba en la senda
el humano deseo con rugidos de mal,
y los ojos, puñales de lasciva contienda,
dardeaban sus puntas como un solo puñal.

Era un coro de aullidos, era un lubrico asalto,
y los ojos en fiebre y las manos en alto
eran siervos sumisos de la extraña visión;
y en la forma desnuda, bajo el fiero camino
de cometa que arrastra una estela de horror.

Solo un hombre pugnaba por asirse a la vida
ante el hondo presagio de la noche estelar,
y quedarse a la zaga, mientras era impelida
la fantástica turba por un viento de mar.

Más sintió que era inútil... Un afán sin medida
lo empujaba al espectro... ¡Y era noble cegar
las pupilas obsesas a la luz maldecida
por no ser el esclavo de su propio mirar!

Y en las pávidas cuencas que albergaban sus ojos
sepulto las diez uñas, y cayeron dos rojos
y sangrientos claveles de la turba a los pies...
Y sumido en su noche, emblemático y fuerte
como el ángel que triunfa del amor y la muerte,
lo miraron los hombres que pasaron después.

Las adicciones a drogas incluido el alcohol que además de morbígeno, disminuye la capacidad de obrar responsablemente. La adicción al tabaco es causa además de ateromatosis e infarto, cáncer respiratorio, pone en riesgo a otros y maleduca. Son adicciones, la ludopatía y la visualización a menudo compulsiva de pornografía. La pederastia, que es la externalización de la pedofilia. La adicción al riesgo (deportes de riesgo, conducción temeraria, toreo, «balconing» (tirarse desde un balcón alto a otro) o desde una altura al mar.

T. Enfermedades Inexistentes: Si se han cometido crímenes, como el famoso de Cuenca, y hay islas inexistentes, como la canaria de San

Borondón y monstruos inexistentes, como el del lago Ness ¿Por qué no ha de haber enfermedades inexistentes?

El prototipo de una enfermedad inexistente debería ser la de Argán el protagonista de la famosa comedia de Moliére «Le Malade imaginaire», pero en esta obra el protagonista no se finge enfermo, sino muerto para espiar lo que trama una de sus hijas confabulada con la criada para poder casarse con su pretendiente y no con el que desea Argán.

Son inexistentes, entre otras, las siguientes:

a) Las padecidas por personajes literarios, creados por sus autores, cuya descripción suele superar a las de la Patología clínica como la Señora Bovary de Flaubert en su novela «Madame Bovary» en la que la joven y bella Emma, casada por conveniencia con el viudo Dr. Charles Bovary enamorado de Emma, la cual influida por el romanticismo literario de las novelas que devoraba y de la libertad propia de la Revolución francesa, la condujeron a tener sucesivos amantes, cuya existencia solo descubrió su marido, después de que Emma muriera, al leer las cartas que le habían enviado aquellos y que Emma conservaba. Por ello y por las importantes deudas contraídas, llevaron a Emma a suicidarse con arsénico. La enfermedad de Emma, personaje de ficción, podría atribuirse a neurosis, a depresión, o mejor a mi juicio, a la desilusión, por no conseguir el sublime y eterno amor que no hallaba en la cruel monotonía de su vida provinciana. ¿Debió Flaubert, ya que según dijo «Md Bovary soy yo», habernos aclarado esto?

Otras enfermedades literarias son la tuberculosis de la Dama de las Camelias y sobre todo la locura de aquel hidalgo manchego.

Otra enfermedad literaria para la que no hay tratamiento es la «cansera», que no es el cansancio, ni la fatiga, ni la astenia… El poeta de Archena Vicente Medina nos lo explicó en esta espléndida poesía panocha titulada «Cansera»:

¿Pa qué quiés que vaya? Pa ver cuatro espigas
arroyás y pegás a la tierra;
pa ver los sarmientos rüines y mustios
y esnüas las cepas,
sin un grano d'uva,

ni tampoco siquiá sombra de ella...
Pa ver el barranco,
Pa ver la laera,
Sin una matuja... ¡pa ver que se embisten,
de pelás, las peñas!...
Anda tú, si quieres,
que á mí no me quea
ni un soplo d'aliento,
ni una onza de juerza,
ni ganas de verme,
ni de que me mienten siquiá la cosecha.....
Anda tú, si quieres, que yo pué que nunca
pise más la senda,
ni pué que la pase, si no es que entre cuatro,
ya muerto, me llevan...
Anda tú, si quieres...
No he d'ir, por mi gusto, si en crus me lo ruegas,
por esa sendica por ande se jueron,
pa no golver nunca, tantas cosas güenas...
esperanzas, quereres, suores...
¡tó se jue por ella!
Por esa sendica se marchó aquel hijo
que murió en la guerra...
Por esa sendica se jué la alegría...
¡por esa sendica vinieron las penas!...
No te canses, que no me remuevo;
anda tú, si quieres, y éjame que duerma,
¡a ver si es pa siempre!... ¡Si no me espertara!...
¡Tengo una cansera!...

Muchos enfermos tienen indiagnosticada una cansera!

b) Los cuadros clínicos que los hipocondriacos sienten y padecen.
c) Enfermedades erradicadas: Se han erradicado enfermedades, gracias a las medidas de prevención y de tratamiento precoz como la fiebre puerperal, la eclampsia, etc. pero sobre todo muchas enfermedades transmisibles, como la viruela, el tifus exantemático, el cólera, la fiebre amarilla, la fiebre recurrente por piojos, la peste, es decir, las antiguas cuarentenables o internacionales, más otras como la varicela, el sarampión, la poliomie-

litis, la tosferina, por haber desaparecido su agente etiológico o sus vectores, o al menos confiamos en ello. La erradicación además de eliminar la enfermedad, ahorrando vidas y gastos, sino que disminuye la carga de conocimientos que suponía su estudio. No pueda excluirse, la reaparición de algunas de ellas. Así la poliomielitis, terrible azote que mataba y paralizaba a los niños, erradicada de América del Sur y del Caribe ha reaparecido en Afganistán y otros países devastados por desastres, guerras y por el imparable calentamiento climático. La peste bubónica se ha presentado en Madagascar y el paludismo reapareció en Grecia, en 2014, a los 40 años de haber sido erradicado. Debemos recordar que una gran extensión de España era zona palúdica.

La erradicación requiere una vigilancia adecuada para detectar posibles nuevos casos. Han aparecido casos de varicela en el norte de España.

d) Los cuadros patológicos alegados por embarazadas para acogerse al supuesto de la alteración de la salud física y, o mental que permitiría el asesinato de un inocente apoyada por la equiparación de la Salud con el «bienestar» de la definición de Stampar-OMS.

e) Las enfermedades cuya curación se atribuyeron la imposición de manos por reyes, el toque del trigémino con la aguja del Dr. Asuero, etc.

f) Las que han curado la Medicina «natural», la acupuntura y especialmente la homeopatía. En 2013 publicó el BOE una Orden Ministerial, que regula los remedios homeopáticos, pendiente de su aprobación definitiva, a la que se acogieron 19.134 productos homeopáticos que podrían venderse en las farmacias. En Enero de 2014 pretendía el Ministerio, aprobarlo. Pese a no estar aprobada, su publicación en el BOE confiere respetabilidad curativa de la que carece y bajo ese borrador se hace una extensa propaganda de ellos, como el espacio televisivo a cargo de un «bondadoso» Sr. Vázquez que se había autotitulado «Doctor en Farmacia y Homeopatía», y actualmente otro humanitario doctor receta en la cadena Intereconomía, sin decir que son homeopáticos, los típicos remedios que se comercializan libremente en parafarmacias y asombrosamente en farmacias cometiéndose fraude de ley. Recordemos que la homeopatía,

basada en el «Similia similibus curantur» utilizaba substancias con un efecto similar a los síntomas y signos de las enfermedades que la homeopatía pretende curar. Sus «remedios» se obtenían haciendo diluciones decimales sucesivas de lo que se supone era la substancia activa, usando la última dilución para administrarla al enfermo. La actividad «curativa» se completaba agitando cada dilución de un modo peculiar «shaking» o tal vez por magia. La dilución administrable era la de un litro del producto supuestamente activo, mezclado con el Mediterráneo, lo cual supone solo una fracción de molécula por dosis pero eso no es problema ya que si el efecto no se puede atribuir a una fracción de una molécula del cuerpo activo, dicen que se debe a «la memoria del agua» que recuerda que lo contuvo. Actualmente los remedios homeopáticos no los prepara el médico para cada enfermo como prescribió Hahneman, sino que se obtienen en fábricas ad hoc como el laboratorio Boiron. Los remedios de esas fábrica son seguros, aunque utilicen arsénico, atropina etc., pero si ineficaces terapéuticamente, sin que se sometan a los requisitos exigidos a los medicamentos. Es curioso que no se haya recabado informe de las RAN de Medicina, ni de la de Farmacia y que estos altos organismos, no hayan expresado al Ministerio su opinión al respecto.

g) La representación que hizo D. Quijote en Sierra Morena, ante Sancho, para que este no pusiera reparos en decirle a Dulcinea que su amo estaba loco por su amor.

h) Embarazo fantasma o psicológico, cuadro clínico caracterizado por náuseas, vómitos, antojos y a veces con amenorrea, aumento del perímetro abdominal que presentan mujeres casi siempre casadas, que ansían tener hijos.

i) Enfermedades estéticas. Su prototipo es la cursilería, que se manifiesta cuando se desea aparentar lo que no se es, o lo que no se tiene, confundiendo la elegancia con lo chirriante, la inteligencia con la ocurrencia o con el chascarrillo y la emoción con el sentimiento.

j) El síndrome de «Déficit de Atención con hiperactividad» o TADH ¿Habría sido una enfermedad inexistente? Según el artículo «When "ADHD" was the brain-damaged child» publicado en 2007, basado en datos epidemiológios, en los años 40 y 50 del siglo XX, se atribuyó a disfunción cerebral mínima, por

mutaciones genéticas, posteriormente a «lesiones postencefalíticas», pese a que muchos pacientes no tenían ese antecedente y finalmente a disfunciones familiares. La inclusión en el «Manual de las enfermedades mentales», por el neuropsiquiatra infantil León Eisenberg, le dio el esparaldazo de su existencia, aunque se atribuyó haber confesado siete meses antes de morir, a los 87 años, que no se trataba de una «enfermedad ficticia o inventada», sino que se había sobrediagnosticado ya que de ser infrecuente, se llegó a diagnosticar en el 7,9% de los niños americanos, con el consiguiente abuso de estimulantes.

k) Son enfermedades iatrogénicas las causadas directa o indirectamente por el médico o por la medicina, que deben ser evitadas por la conducta adecuada de personas e instituciones que las desacredita repercutiendo negativamente en el proceso curativo. Una muy interesante «enfermedad yatrogénica» es la relatada por el comediógrafo francés Jules Romains (pseudónimo de Louis Farigoule) «Le Dr. Knock ou le Triomphe de la Médecine» en la que el anciano doctor Parpalaid decide poner en venta «su poco rentable partido médico situado en el medio rural del sur de Francia que deseaba retirarse». Varios médicos jóvenes se interesaron por el anuncio pero se desanimaban por las malas perspectivas que se les ofrecían hasta que apareció el joven Dr. Knock quién aceptó inmediatamente el precio, tomando posesión de la plaza. Sin embargo, el médico antiguo tuvo remordimientos creyendo haber engañado al Dr. Knock y de acuerdo con su mujer volvieron al pueblo y le dijeron a Knock que se habían equivocado y que venían a devolverle una parte sustancial de lo pagado. Cuál no sería su sorpresa, cuando Knock le dijo que al contrario, que era él quien quedaba deudor, pues era un magnífico negocio y para demostrarlo lo llevó a la ventana y como era el atardecer, le fue explicando lo que significaban cada una de las numerosas luces que se veían. Y así le explicó como en esa casa le están poniendo un sinapismo a , en la otra le están toman do la temperatura a un anciano, la de más allá corresponde a la casa de un asmático que toma unos vahos, y así sucesivamente, aclarándole que mientras él esperaba que vinieran a visitarle los enfermos, debería haber cultivado su campo, debía saber que un «sano es un enfermo insuficientemente explorado» y que él debería haberles enseña-

do que estaban enfermos y que necesitaban ser tratados. (Otra versión relata como Knock había transformado el partido llenándolo de sanatorios, balnearios, etc. florecientes).

El profesor Gracia Guillén ha publicado un profundo estudio basado en esta obra lleno de sugerencias importantes que debería ser leído por los gestores sanitarios y por los médicos de a pié.

Me he preguntado a menudo por la razón de que Farigoule ocultara su autoría, ¿querría protegerse de la irritación de los médicos? Si fuera así, no se dio cuenta de lo sagaz e interesante que era su obra y que los médicos aceptamos fácilmente las críticas inteligentes.

l) La Enfermedad de Puig. El gran escritor español Wenceslao Fernández Flores publicó en el Boletín del Consejo General de Colegios Médicos un delicioso cuento que narra como el Dr. Puig, se autojustificaba de sus fracasos por la ignorancia que se tenía de las enfermedades, por lo cual dedujo que si inventaba una enfermedad con sus síntomas, signos y tratamiento podría tener eficacia. Así lo hizo con tanto éxito que le llovieron homenajes, citaciones, ponencias en Congresos etc. sobre la que se llamó «Enfermedad de Puig», culminando en el aislamiento por un bacteriólogo del agente causal a la que lógicamente llamó «Bacilo de Puig», que desgraciadamente infectó a Puig causándole la muerte.

INTERVENCIONES

Prof. Suárez Fernández

Me complace felicitar al Prof. Domínguez Carmona. Un tema del máximo interés sanitario y de gran actualidad como es el seguimiento y control de los procesos de carácter infeccioso cuya eliminación o erradicación tan difícil pero no imposible, ha venido a ser considerada como el «Santo Grial» de la epidemiología microbiana.

Hasta el momento solamente se han erradicado la viruela humana, hace ya 35 años, azote de la humanidad durante siglos y la Peste bovina eliminada hace cinco años.

Esta enfermedad también de origen viral y producida por un Paramyxovim muy próximo al agente del sarampión humano, no es patógeno para el hombre pero causa de empobrecimiento, hambre, pobreza y miseria para el género humano, ha sido al origen de pandemias en el ganado vacuno y resto de los animales Artiodactilos y Pezuña Hendida, con una mortalidad próxima al 100%.

Al lograrse la erradicación y desaparecer, se previenen las «hambrunus» de épocas pasadas para el género humano y, además, no existirá ya la posibilidad de que el Paranyxoviom salte la «barrera del especie» en el futuro tal y como hizo su próximo pariente en «el sarampión» en el pasado.

La OMS ve posible la erradicación próxima de otras enfermedades como Poliomielitis, Sarampión, Parotiditis, Rubeola y otras en las que sería posible lograrlo.

Sin embargo, están apareciendo obstáculos de índice político social que obstaculizan la desaparición de epidemias ya erradicadas en Europa Occidental o Norte América hace centenares de años.

El caso de la varicela y su epidemia actual por ausencia de vacunas es diferente.

La varicela nada tiene que ver con la viruela humana ya que es producida en los niños por un virus «Herpes» tan alejado del desaparecido «Poxvirus» de la viruela que únicamente se conserva muy protegido en dos laboratorios en USA y Rusia, en espera de su destrucción requerida por la OMS y Asamblea Mundial de la Salud.

En fin, repito mi felicitación al Prof. Domínguez por haber traído a esta Real Academia tan interesante y actual comunicación.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por sus consideraciones sobre la Enfermedad y la Salud, con referencia a la definición de Stampa en Zagreb, y la búsqueda de equidad social y su determinismo en la enfermedad, según la HFA de la Estrategia europea. Según S.Agustin «*nasci in corpore mortale incipere aegrotare est*» «nacer en un cuerpo mortal es empezar a enfermar», nos indica dos hechos a considerar la *Mortalidad y el comienzo de la Enfermedad* aunque pase desapercibida.

Milton Terris establece *3 eras epidemiológicas*: *1ª era* a finales del siglo XIX la lucha efectiva contra las *Enfermedades infecciosas* al descubrirse los agentes microbianos, en la que fuimos formados, con consideración

de la Viruela, que comenta precisamente. 2ª época a final de la 2ª Guerra Mundial, que por aumento de la Esperanza de vida la importancia de las *enfermedades crónicas*. Según GBD (Gobal Burden of Diseases) las E. crónicas vienen a se r el 87%, las agudas 10%, los Accidentes 3%. 3ª época los cambios demográficos y sociales exigen las *promoción de la Salud*, establecida en la *carta de Ottawa* 1986, y los considera como recursos para la vida diaria. Lester Breslow preconiza *Prácticas de Buena Salud*, como horas de sueño, desayuno adecuado de los niños antes de ir a la escuela, comidas regulares y variadas, No fumar , No alcohol o uso moderado, control del Peso, actividad física diaria.

Al establecer los criterios de Enfermedad considerar que se estima normal o patológico: 1. *criterio estadístico* en función de unos valores , así la HTA 140/90mm/Hg. En un estudio realizado en nuestro Departamento de Medicina Preventiva UAM en >65 años estas cifras se encontraron en el 55%, 160/95 en el 25%, y 170/100 en el 17% que desconocían. 2. *Criterio clínico* : asintomático o sintomático con síntomas o signos mayores o menores. 3. *Criterio operativo* al establecer la intervención en función del riesgo-beneficio, tal como puede ser sangre oculta en heces para realizar colonoscopia en el adulto, la lipoproteína a en el riesgo cardiovascular, CD4 <200mm3/dl para el SIDA etc.

En su estudio podemos considerar una *1ª táctica* la *búsqueda de sintomas o signos* que descubran la enfermedad, signos biológicos etc, *2ª establecer tablas de contingencia* entre Factores de riesgo+ o - en enfermos y en controles. *3ª establecer la razón de probabilidad* de cada resultado (likelihood ratio LR) en función de la Sensibilidad S y complementario de la Especificidad E (LR+=S/1-E), lo que permita realizar un algoritmo en el Análisis de Decisión.

Al establecer los riesgos *Mortalidad prematura* hay que considerar la 1ª causa de mortalidad en Mujeres las Enfermedad cerebrovascular la 2º en varones, la cardiopatía isquémica 1ª en V, 2ª en M, 3ª cáncer broncopulmonar en V, el incremento de l la Depresión en M, Accidentes, EPOC, Infección respiratoria distal, diarreas, etc. Muchas gracias por las valiosas consideraciones que ha expuesto en la Salud y Enfermedad.

ACCIÓN SINÉRGICA DE LA DEGUELINA Y LA FLUDARABINA EN CÉLULAS PRIMARIAS DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC) Y EN UN MODELO MURINO DE LLC

SYNERGISTIC ACTIVITY OF DEGUELIN AND FLUDARABINE IN PRIMARY CELLS FROM CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS (CLL) AND IN A CLL MURINE MODEL

Por el Ilmo. Sr. D. JUAN ANTONIO VARGAS NÚÑEZ

Académico Correspondiente

Resumen

La leucemia linfocítica crónica (LLC), una neoplasia maligna de células B maduras, es incurable con quimioterapia. Esta quimiorresistencia se ha asociado con la activación de la vía de supervivencia PI3K/AKT en el microambiente protector de los órganos linfoides, por tanto la inhibición de esta ruta es probable que mejore la eficacia terapéutica de compuestos citotóxicos como fludarabina. Nuestro objetivo era ensayar si la deguelina, un rotenoide natural que inhibe PI3K/AKT, podría mejorar la sensibilidad de las células de LLC a fludarabina y explorar el potencial terapéutico de la combinación deguelina/fludarabina en el modelo murino de LLC New Zealand BlacK (NZB). Nuestros resultados indicaban que la deguelina inducía apoptosis en las células de pacientes con LLC en cultivo y su combinación con fludarabina mostró un efecto sinérgico incluso en condiciones de cultivo citoprotectoras. Su acción estaba mediada por una inhibición de PI3K/AKT que resultó en una reducción de los inhibidores de caspasa XIAP y cIAP. La administración de deguelina por vía oral era altamente eficaz en las células neoplásicas residentes en los bazos de ratones NZB envejecidos y la administración combinada con fludarabina prolongó la supervivencia y redujo la infiltración tumoral en ratones NZB jóvenes trasplantados con células leucémicas singénicas, manteniendo un buen perfil de toxicidad. La capacidad de la deguelina para inducir la apoptosis, contrarrestar los estímulos de supervivencia inducidos por el microambiente y su sinergia con la fludarabina sugieren su potencial para su evaluación en estudios preclínicos.

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL), a malignancy of mature B cells, remains incurable with chemotherapy. Our aim was to test if deguelin, a natural rotenoid which inhibits PI3K/AKT, could enhance the sensitivity to fludarabine of CLL cells and explore the therapeutic potential of deguelin/fludarabine combination in the inbreed New Zealand Black (NZB) mouse model of CLL. Our results indicate that deguelin induced apoptosis in cells from CLL patients in culture and showed a moderate synergy with fludarabine in cytoprotective culture conditions. Orally administered deguelin was highly effective on resident neoplasic cells in the spleens of aged NZB mice and combined administration with fludarabine prolonged the survival and reduced tumor infiltration in young NZB mice trasplanted with syngenic leukemic cells maintaining a good toxicity profile. Deguelin capacity to induce apoptosis, counteract microenvironmental survival stimuli and synergize with fludarabine suggests its potential for the treatment of CLL.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad incurable con las opciones terapéuticas actualmente en uso. Aunque la mayoría de los pacientes responden inicialmente al tratamiento, con frecuencia recaen y se vuelven resistentes al fármaco utilizado. Diversas evidencias muestran que tal quimiorresistencia se genera en el microambiente de protección de los ganglios linfáticos y de la médula ósea, y que se asocia con la activación de la vía de supervivencia PI3K/AKT, disparada por las interacciones celulares y humorales en estos tejidos (Herishanu et al., 2013). La sobreexpresión de esta vía en las células tumorales de pacientes con LLC, junto con la presencia una maquinaria apoptótica funcional, evidenciada por la rápida apoptosis espontánea que sufren las céluals LLC cuando se cultivan *in vitro* (Cuní et al., 2004), sugieren que la inhibición de esta ruta podría incrementar la eficacia terapéutica de diversos compuestos citotóxicos. A pesar de su demostrada efectividad in vitro, la respuesta obtenida en los estudios preclínicos con la mayoría de los inhibidores de panPI3K ha sido modesta, eficaz en el corto plazo y limitada por una alta toxicidad (Davids y Brown, 2013; Lu y Wang, 2012) por lo que actualmente se están ensayando nuevos inhibidores con más específicos y menos tóxicos (Bodo et al, 2013; Castillo et al, 2012).

En los ratones envejecidos de la cepa singénica NZB se desarrolla de forma espontánea una expansión clonal de linfocitos B1 similar a la de la LLC humana (Phillips et al., 1992). Esta cepa presenta una mutación puntual en línea germinal en el micro-RNA mir-15a/16-1 situado en el

cromosoma 14 (Raveche et al., 2007), similar a la encontrada en dos pacientes de LLC y localizada en la región sinténica en el cromosoma humano: 13q14 (Calin et al., 2005). El ligamiento del complejo mir-15a/16-1 con el desarrollo de la linfoproliferación en NZB sugiere que la expresión alterada de mir-15a/16-1 es la lesión molecular en este modelo de ratón de forma similar a lo que ocurre en humanos (Salerno y col., 2009). De acuerdo con esto, la restauración de la funcionalidad de miR- 16 en células tumorales NZB incrementa su apoptosis *in vitro* (Salerno et al.,2009) y reduce la infiltración tumoral en el bazo y el hígado de los ratones NZB (Kasar et al., 2012).

La deguelina, un rotenoide natural aislado a partir de plantas leguminosas como la Mundulea sericea, es un agente citotóxico capaz de reducir el crecimiento de varias líneas de células tumorales humanas (Chen et al, 2009; Li et al, 2009; Liu et al., 2007) y en modelos de xenoinjerto de tumores como el de mama (Peng et al., 2007) o de pulmón (Lee et al., 2005) entre otros. En cuanto al mecanismo de acción, se ha descrito que induce la apoptosis y bloquea la progresión del ciclo celular (Murillo et al., 2002) mediante la inhibición de la bioenergética mitocondrial y de la actividad de la vía PI3K/AKT. Como resultado se reduce la expresión y función de genes regulados por el factor de transcripción NF-kB e implicados en estos procesos como Bcl-2, Bcl-xL, XIAP, c -IAP, Survivina, ciclina D1 y - E, y CDK4 (Chen y col., 2009; Chun et al, 2003; Murillo et al, 2002; Peng et al, 2007). En el presente estudio se muestra que la deguelina induce apoptosis en las células primarias de LLC, mediante una inhibición efectiva de la vía PI3K/AKT, incluso en condiciones de cultivo citoprotectoras. También mostramos que la deguelina, en combinación con fludarabina, tiene un efecto sinérgico sobre las células de LLC y aumenta la supervivencia en ratones NZB manteniendo un bajo perfil de toxicidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La deguelina induce apoptosis en células primarias de LLC

Para evaluar el efecto citotóxico de la deguelina en células de LLC, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de 35 pacientes con LLC y 10 donantes sanos se trataron *ex vivo* con concentraciones crecientes de la droga y la apoptosis se evaluó a las 48 horas por citometría de

flujo mediante la doble tinción con anexina V/Ioduro de propidio. Cuando se calculó la dosis citotóxica para el 50 % de las células (ED50) a las 48 h para cada muestra y se compararon entre sí pacientes y controles, se observó un efecto citotóxico significativamente menor en donantes sanos (Fig. 1 A). La tinción de la actina filamentosa, como indicador de apoptposis temprana, en PBMC tratados con 10 µM de deguelina durante 24 horas mostró que esta droga era más tóxica para las células B leucémicas (23,6 ± 6,43 % de apoptosis, media ± SD, n = 5) que para las células T sanas del mismo paciente (3,6 ± 5,1 %) o para las células B o T de donantes sanos (2,4 ± 2,3 % y 3,2 ± 4,4 %, respectivamente, n = 5). Por último, se comparó la sensibilidad a deguelina de muestras de pacientes con LLC estratificados según marcadores asociados con una enfermedad más agresiva y una supervivencia inferior (Tabla 1). Todos los pacientes presentaron valores de ED50 similares, independientemente de si habían sido tratados o no con anterioridad. Aunque los pacientes con mutaciones en los genes de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, IgVH, parecían ser algo más sensibles a deguelina que aquellos con IgVH no

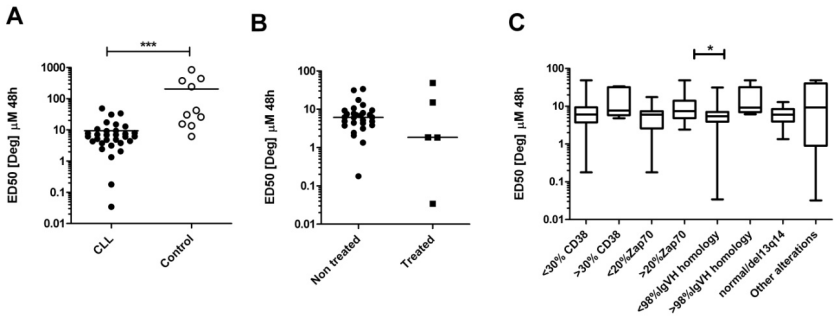


Figura 1. La deguelina induce citotoxicidad dependiente de dosis en células de LLC primarias. PBMC de pacientes con LLC (n = 35) y donantes sanos (n = 10) se incubaron con o sin deguelina durante 48 horas como se ha descrito previamente (Cuni, S. et al, 2004). La apoptosis se evaluó por citometría de flujo después de la doble tinción doble con anexina V-FITC y PI (A) Las células de los pacientes y los controles tratadas con dosis crecientes de deguelina (Tocris) desde 0 a 10 µM. A partir de estos datos se construyeron las curvas dosis-respuesta de pacientes y controles mediante un ajuste de regresión no lineal usando el software Graph pad y se calculó la dosis citotóxica al 50% de las células (ED50) para cada muestra. La media se indica mediante líneas horizontales. *** P < 0,0005 (prueba U de Mann - Whitney) (B) Los valores de ED50 se agruparon en los pacientes que habían sido tratados o no con anterioridad. (C) En este caso se estratificaron los pacientes por marcadores de pronóstico como porcentaje de expresión de CD38, expresión Zap70, la homología de secuencia de IgVH o tener alteraciones citogenéticas distintos de 13q14 deleciones. Las líneas horizontales representan la mediana. Las cajas contienen valores del percentil 75 % y los bigotes muestran los mínimos y máximos.*P<0,05(prueba de U de Mann - Whitney).

mutadas, no se encontraron diferencias entre pacientes con alta expresión de CD38 o Zap70 o con anomalías citogenéticas adversas (Fig. 1 C, Tabla 1). Nuestros resultados estaban en concordancia con los datos publicados previamente (Geeraerts et al., 2007) e inicaban que las células tumorales de pacientes con LLC son más sensibles a deguelina que las células sanas y que dicha sensibilidad no parece correlacionar claramente con marcadores de mal pronóstico.

LLC ID	[1] IgVH Status	Edad	Sexo	[2]CD38	[2]ZAP70	Linfocitosis cel/ul	Rai	Binet	[3]Alteraciones citogenéticas	[4]ED50 (μM)	Tratamiento previo
1	U	42	m	4	74	44380	II	B	trisomía 12; chr 14	15.03	Sí
2	[5]ND	74	h	11	4	16950	II	A	ND	17.45	No
3	ND	80	h	1.50	10	25620	0	A	13q del	7.13	No
3	M	78	m	81	83	16300	0	A	ND	31.29	No
4	M	73	h	5	9	4480	0	A	13q del	6.92	No
5	ND	78	m	55	76	3850	I	A	ND	33.83	No
6	M	70	h	0.30	40	15450	I	A	13q del	4.88	No
7	U	82	h	10	31	89980	II	A	11q del; 13q del	48.84	Sí
8	M	75	m	1.20	14	11300	0	A	13q del	6.03	No
9	ND	51	h	4	30	7020	0	A	13q del	9.37	No
10	U	65	h	68	61	12090	0	A	13q del	6.14	No
11	M	68	h	92	60	36760	II	A	Trisomía 12	3.50	No
12	ND	86	m	27	15	5090	0	A	ND	3.74	No
13	ND	59	m	34	50	7490	0	A	Normal	7.50	No
14	M	75	m	0.50	6	45970	I	A	13q del	1.84	Sí
15	ND	52	h	11	23	8890	0	A	13q del	5.14	No
16	ND	66	m	ND	9	8500	0	A	13q del	10.62	No
17	ND	70	h	17	48	36010	II	A	13q del	1.82	Yes
18	M	79	h	4	10	12770	0	A	13q del	3.13	No
19	ND	62	h	4	7	11550	0	A	13q del	1.34	No
20	M	86	h	1	26	18600	0	A	ND	4.34	No
21	U	73	h	12	57	ND	I	A	ND	9.25	No
22	M	87	m	0.20	6	22140	I	A	ND	7.11	No
23	M	95	h	20	19	ND	ND	ND	ND	0.18	No

24	M	70	h	15	19	5930	0	A	13q del	7.73	No
25	ND	37	h	31	23	8580	0	A	Normal	4.82	No
26	M	66	m	4	14	14450	0	A	13q del	3.82	No
27	M	60	h	7	43	17980	0	A	Normal	12.93	No
28	M	ND	h	0.7	23	6370	0	A	ND	7.04	No
29	M	86	h	1	26	18600	0	A	ND	4.34	No
30	M	ND	m	0.30	87	21800	0	A	ND	4.41	No
31	M	64	m	0.70	8	1690	0	A	13q del	0.39	No
32	M	52	h	5	13	56920	0	A	13q del	0.03	Sí
33	ND	74	m	5	15	8530	0	A	13q del	2.07	No
34	U	ND	h	40	60	ND	ND	ND	ND	7.98	No
35	M	71	m	2	16	4890	0	A	13q del	6.17	No

Tabla 1. Características biológicas y analíticas de los pacientes.
[1]La secuencia IgVH se consideró mutada (M) cuando su homología con la secuencia de referencia en linea germinal era menor del 98%. (U, no mut).
[2] Porcentaje de células positivas por citometría de flujo.
[3] Determinada por hibridación *in situ* fluorescente.
[4] Calculada por regresion no lineal usando el software Graph pad.
[5] No determinada.

La deguelina activa la vía mitocondrial de apoptosis en las células primarias de LLC

Se examinó por *Western-blot* si el tratamiento con deguelina podía afectar a la expresión de proteínas de la familia Bcl-2, que controlan la permeabilidad de la membrana mitocondrial impidiendo la liberación de factores apoptogénicos y la activación de las caspasas efectoras (Brunelle y Letai, 2009). Encontramos que el tratamiento con 100 μM de deguelina durante 24h parecía tener sólo un efecto modesto sobre las proteínas que mantienen la integridad de la membrana mitocondrial. Se observó una ligera disminución de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-$_{xL}$, ambas dianas de NF-κβ, pero ningún cambio en la expresión de la proteína proapoptótica Bax, de acuerdo con lo descrito previamente en otros tipos celulares, como las células Jurkat, células de cáncer de colon y células epiteliales bronquiales (Chun et al, 2003; Kang et al, 2012; Lee, 2004; Wen y Chen, 2012 (Fig 2 A). Pero, en el mantenimiento de la integridad mitocondrial y la modulación de la respuesta apoptótica en la LLC también participan otras proteínas, probablemen-

te como parte de una vía de supervivencia regulada por NF-κβ (Schliep et al., 2004). Entre ellas están las proteínas inhibidoras (IAPs) que regulan la activación de las caspasas. Así encontramos que el tratamiento deguelina reducía claramente la expresión de XIAP y c-IAP en células primarias de pacientes con LLC (Fig 2 A), de acuerdo con lo descrito para otras líneas celulares tumorales (Hail y Lotan, 2004; Murillo et al, 2002; Nair et al, 2006). Acompañando a estos eventos se observaba una ruptura de la caspasa iniciadora -9 (que indica la inducción de la ruta mitocondrial de la apoptosis), la activación de la de caspasa -3 efectora y la fragmentación de su sustrato PARP (Fig. 2 A). Además, se confirmó que la activación de la caspasa -3, el procesamiento de PARP y la apoptosis inducidos por el tratamiento con deguelina 10μM durante 16 h se anulaban mediante el tratamiento con el inhibidor específico de caspasas Z-VAD-FMK (Fig. 2 B), lo que indicaba que el mecanismo dominante de la muerte inducida por deguelina en la LLC en nuestros ensayos era la apoptosis dependiente de caspasas. Uno de los mecanismos apop-

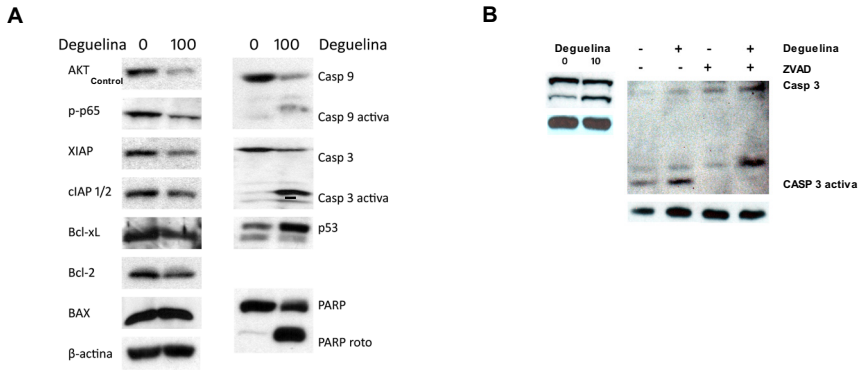


Figura 2. La deguelina induce la apoptosis por la vía mitocondrial en células de LLC primarias. (A) PBMC de 3 pacientes con CLL y 4 controles sanos se cultivaron durante 24 horas en presencia de deguelina como se ha descrito previamente (Cuni, S. et al, 2004). Los lisados celulares obtenidos a partir de las células tratadas con 100 μM de deguelina durante 24 horas se separaron por SDS-PAGE, se transfirieron a membranas de PVDF y se ensayaron por *western blo*t como se ha descrito previamente (Pérez-Chacón, G. et al, 2012) utilizando los siguientes anticuerpos: anti-AKT (11E7), anti-phopho-AKT(Ser^{473}), anti-p65 (E498), anti-phospo-p65 (Ser^{536}), anti-IκBα (L35A5), anti-caspase-3 and anti-caspase-9 (Cell Signaling Technologies); Bcl-2, Mcl-1, Bax (6a7), Survivin and β-actin (AC-15) (Sigma); Bcl-xL, PARP (C2-10) y cIAP (315301) (R&D Systems). Las bandas inmunorreactivas se visualizaron mediante el kit ECL. (B) Las células de un paciente con LLC se trataron con 50 μM de zVAD en presencia o ausencia de 10 μM de deguelina. Tras 16 se obtuvieron los lisados proteícos para su evaluación por western blot.

tóticos más relevantes descritos para deguelina incluye la inhibición de la función chaperona de la HSP90, que conduce a la degradación de sus diversas proteínas cliente incluyendo la proteína AKT (Nair et al, 2006; Oh et al, 2007). De acuerdo con estudios anteriores en células primarias de LLC (Geeraerts et al, 2007) y otras líneas tumorales (Nair et al., 2006), observamos que el tratamiento de las células de LLC con 100 µM de deguelina durante 24 h reducía el nivel de ambas proteínas AKT total y la forma fosforilada de AKT. También resultó evidente la disminución de la forma activa y fosforilada del factor de transcripción p65 NF-kB y los inhibidores de caspasas X-IAP y c-IAP, ambos regulados por NF-kB (Fig. 2 A). En concordancia con datos publicados en otros tipos celulares (Peng et al., 2007) nuestros datos indicaban que la deguelina es capaz de alterar el equilibrio entre caspasas activas e IAPs, favoreciendo la acción de las caspasas y eran compatibles con la acción de deguelina en sus dianas conocidas la chaperona HSP90 y la NADH: ubiquinona oxidorreductasa de la cadena respiratoria mitocondrial. La primera está implicada en la estabilización de un gran número de proteínas, incluyendo AKT, críticas en la fisiopatología de la LLC. La inhibición de la NADH: ubiquinona oxidorreductasa explicaría la pérdida de potencial de membrana mitocondrial (Hail y Lotan, 2004), lo que probablemente induce cambios en la afinidad de las proteínas pro y antiapoptóticas que regulan la permeabilidad mitocondrial.

La deguelina contrarresta el efecto citoprotector del microambiente sobre células de LLC

Se ha demostrado que el efecto de protección proporcionado por las señales del microambiente en la supervivencia de las células de LLC, así como en la resistencia a muchas terapias implica la activación de las células de la LLC a través de vía PI3K/AKT (Herishanu et al., 2013). Por ello, se analizó la eficacia de la deguelina en condiciones de cultivo citoprotectores usando la línea celular de fibroblastos de murinos Ltk^- (Cuní et al., 2004). PBMC de 8 pacientes con LLC se preincubaron 1 hora con dosis crecientes de deguelina (0 - 10µM) o fludarabina (0 - 3µM) y después se cultivaron con o sin Ltk^- durante 48 h. Como se ha descrito previamente (Cuní et al, 2004) el co-cultivo de células de LLC sobre Ltk^- reducía significativamente su apoptosis espontánea de 33,06 ± 13,26 % y 8,75 ± 5,77 % (media ± DE, $p < 0,0005$). La deguelina era capaz de anular

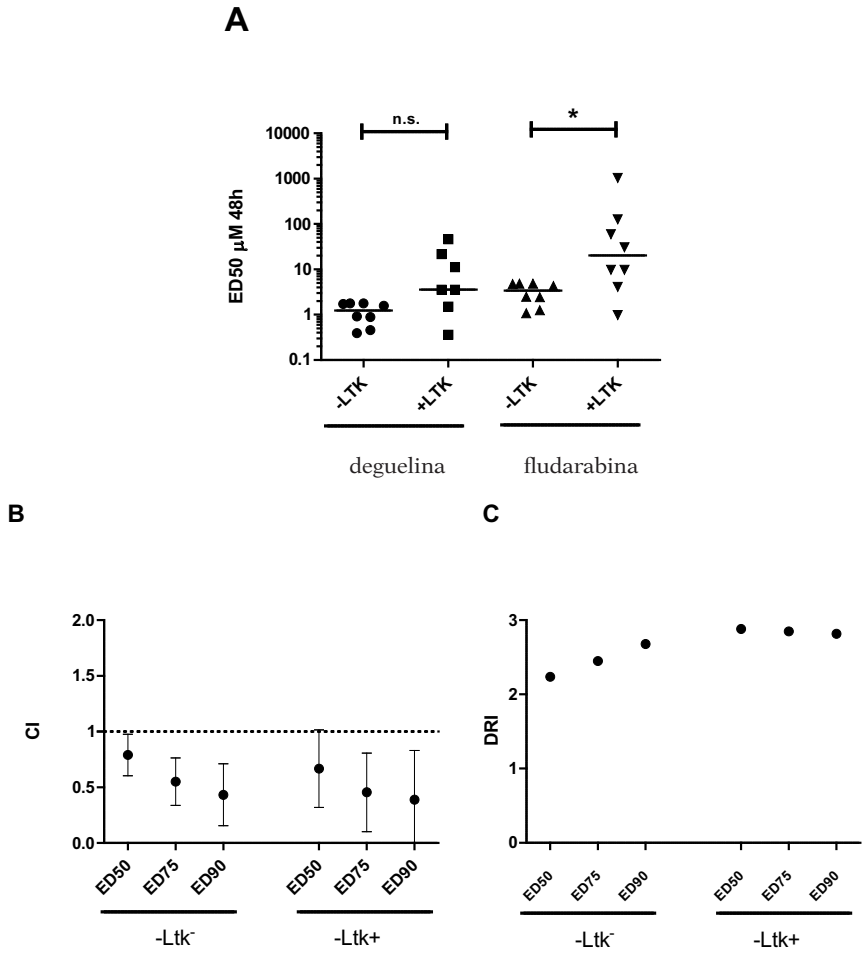


Figura 3. La deguelina contrarresta el efecto citoprotector del microambiente sobre células de LLC. (A) Células de CLL primarias (n = 8) se preincubaron durante 1 hora con dosis crecientes de deguelina (0,1-10 µM) o fludarabina (0,03 a 30 µM) y se cultivaron en presencia o ausencia de la línea celular adherente murina Ltk$^-$ como se ha descrito previamente (Cuni, S. et al, 2004). Tras 48 h se cuantificó la apoptosis por tinción con anexina V/IP y citometría de flujo y la dosis citotóxica para el 50 % de las células (ED50) se calculó para cada muestra. Las líneas horizontales representan la mediana, *, P < 0,05; (valores de p de la prueba pareada de Wilcoxo). En los ensayos de combinación de deguelina más fludarabina se añadieron ambos fármacos en una razón molar constante de 2:1 en un rango de concentraciones (0-100 µM y 0-30 µM, respectivamente) y la citotoxicidad de la combinación se calculó mediante el método de Chou-Talalay (Chou et al, 2006) con el software Calcusyn (Biosoft). (B) Índice de combinación (IC), calculado a partir de curvas de dosis-efecto de los fármacos solos y en combinación, representa una medida del efecto de la interacción de drogas (siendo sinérgico cuando <1). Se muestras los valores medios y la desviación estándar para fracciones afectadas de un 50%, 75% y 90%. (C) Índice de reducción de dosis (DRI).

el efecto citoprotector de Ltk- y mostraba igual eficacia en las células de LLC cultivadas sobre Ltk- o en medio solo, al contrario de lo observado con la fludarabina (Fig. 3 A). Estos resultados sugerían que la deguelina puede eludir el efectos protector del microambiente celular de LLC in vivo.

La deguelina actúa de forma sinérgica con la fludarabina en células de LLC

Una vez confirmada la inhibición de la señalización AKT/NF-κβ inducida por deguelina en células de LLC primarias, exploramos si podría sinergizar con fármacos usados en el tratamiento de la LLC en donde la activación sostenida de la vía PI3K/AKT/NF-κβ es uno de los mecanismos de quimoioresistencia (Horie et al., 2006). La correlación entre la señal de AKT y la supervivencia es clara en células de LLC, que mueren por apoptosis espontánea *in vitro* a medida que esta señal disminuye, pero sobreviven en sistemas de cultivo que disparan la vía PI3K/AKT (Cuní et al., 2004).Teniendo en cuenta que los regímenes basados en la fludarabina constituyen el *gold standard* en el tratamiento de la LLC (Lobetti - Bodoni et al., 2013) quisimos examinar si la deguelina era capaz de modular la citotoxicidad in vitro de fludarabina. Para evaluar la naturaleza de la interacción entre ambos fármacos se combinaron en una relación molar constante 1:2 en un amplio rango de concentraciones y se utilizaron para el tratamiento de 8 muestras de LLC. Tras 48 h los valores del índice de combinación de dosis (IC) se calcularon a partir de los perfiles de citotoxicidad a varias fracciones afectadas ED50, ED75, ED90 (siendo los resultados de IC inferiores a 1 indicativos de sinergia). La combinación fludarabina/deguelina mostró una interacción sinérgica en las células de LLC, que era más fuerte hacia valores ED superiores, incluso cuando las células se cultivaban en presencia de Ltk-. Así mismo los valores de índice de reducción de dosis (DRI) obtenidos indicaban que la deguelina podía reducir la dosis eficaz de fludarabina en un factor de 2-3 en ambas condiciones de cultivo (Fig. 3 B, C). En conjunto, nuestros datos sugieren que deguelina potencia la citotoxicidad de fludarabina en muestras de LLC cultivadas en condiciones citoprotectoras.

La deguelina es citotóxica para las células NZB y reduce la señalización de NF-kB en ratones envejecidos

Los estudios preclínicos han demostrado la baja toxicidad y la eficacia de la deguelina como agente quimiopreventivo en modelos murinos de cáncer de pulmón (Lee et al, 2005; Woo et al, 2009) (Murillo et al, 2003), de colon y xenoinjertos de próstata y tumores de estómago (Oh et al., 2007). Estas evidencias y el efecto sinérgico observado por nosotros en las células tratadas con fludarabina y deguelina en condiciones de cultivo citoprotectores, nos llevó a ensayar la combinación de ambos fármacos in vivo. En un ensayo preliminar, la deguelina administrada por vía oral demostró ser muy eficaz en las células neoplásicas residentes en bazo de ratones NZB envejecidos. Al alcanzar el año de edad, prácticamente todos los ratones NZB muestran una hiperplasia clonal de linfocitos hiperdiploides $CD5^{low}$ $B220^{low}$ IgM^{+} que son muy longevos, de lento crecimiento y que infiltran bazo, ganglios linfáticos y en ocasiones médula ósea e hígado, muy similares a la células características de la LLC humana (Phillips et al, 1992; Scaglione et al, 2007). Para examinar el efecto *in vivo* de deguelina cinco hembras NZB (15 meses de edad) con esplenomegalia palpable fueron seleccionadas y tres de ellas se trataron con deguelina (4 mg/kg de peso corporal). Tras el tratamiento fue sorprendente la desaparición del clon tumoral y la aparición de células apoptóticas en las muestras de bazo analizadas por citometría de flujo (Fig. 4 A, paneles izquierdos). El análisis del ciclo celular de células de bazo después de la tinción de ADN mostró una desaparición de las células hiperdiploides en los bazos tratados con deguelina y la aparición de células apoptóticas (figura 4 A, paneles centrales). Las imágenes histológicas que mostraban áreas necróticas y fibróticas en los bazos tratados también sugerían que la deguelina inducía apoptosis en células tumorales *in vivo* (Fig. 4 A, paneles derechos).

Para explorar el mecanismo de acción de deguelina *in vivo* en NZB, comprobamos la expresión de diversas moléculas diana de la deguelina en los bazos de los animales tratados y no tratados anteriormente mencionados. El análisis inmunohistoquímico reveló que los bazos de los ratones tratados con deguelina presentaban una reducida tinción de fosfo-AKT y del inhibidor de NF-KB Iκβ, que se correlacionaba con la retención citoplasmática de p65 NF-kB y con la reducción de la expresión de proteínas reguladas por este factor de transcripción survivina y Ciclina D1 (Fig. 4 B). Globalmente estos resultados sugerían que el tra-

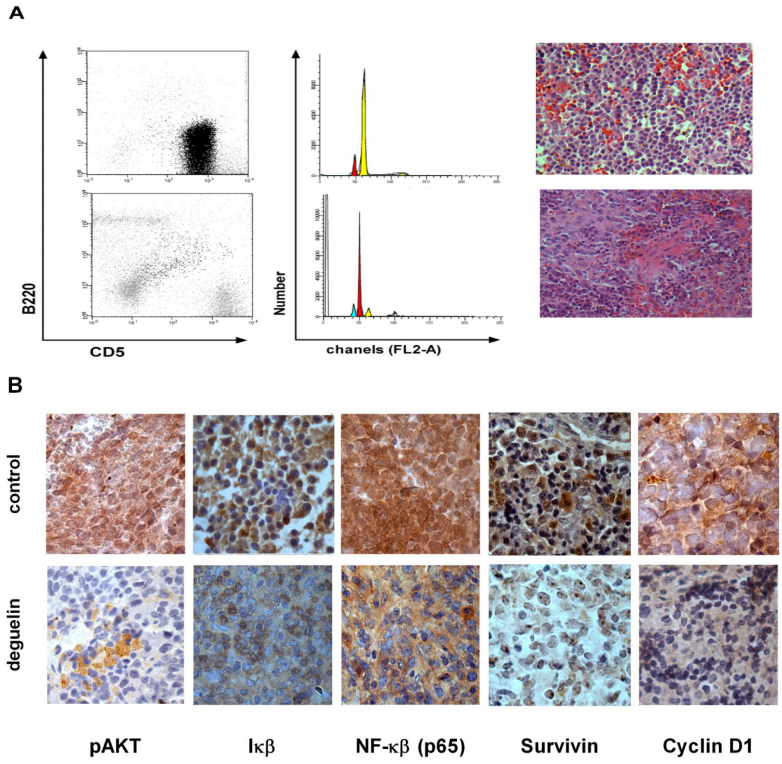


Figura 4. Toxicidad de la deguelina *in vivo* en ratones NZB. Cinco hembras NZB de 15 meses de edad con esplenomegalia y clones neoplásicos presentes en sangre se seleccionaron para ensayar el efecto in vivo de la deguelina. Dos de los cinco animales recibieron deguelina a razón de 4 mg/kg de peso corporal, dos veces al día durante tres días consecutivos por vía i.g. y como control los otros tres no recibieron ningún tratamiento. Todos los animales fueron sacrificados y los bazos fueron extirpados al terminar el tratamiento. Las células mononucleares se purificaron a partir de un fragmento de bazo y el resto del órgano se incluyó en parafina para su análisis histológico. (A) El análisis por citometría de flujo tras la tinción con anticuerpos monoclonales de las células esplénicas NZB se muestran en los paneles de la izquierda (Las células neoplásicas $CD5^{low}$ $B220^{low}$ IgM^{+} están representados por puntos negros). El análisis de contenido de ADN de las células del bazo NZB mediante tinción con PI y análisis por citometría se muestran en los paneles centrales. Los picos azules representan la apoptosis, los rojos las células diploides en fase G1 del ciclo celular y los amarillos las células aneuploides (los picos mostrados son modelados con el software Modfit LT, Verity). El análisis histológico de los bazos teñidos con hematoxilina y eosina se muestran en los paneles de la derecha (× 40 aumentos). Se muestrasn los datos de un animal representativo no tratado y otro tratado (filas de arriba y abajo respectivamente). (B) Secciones de bazo de animales control y tratados con deguelin fueron primero incluidas en parafina. Secciones de estos tejidos fueron procesadas para la tinción inmunohistoquímica de la proteína indicada como se ha descrito previamente utilizando los anticuerpos anti-AKT (11E7), anti-phopho-AKT(Ser^{473}), anti-p65 (E498), anti-IκBα (L35A5), Survivin y Cyclin-D1 (Sigma). Marrón = tinción de proteínas específicas, Azul = contratinción de núcleos con hematoxilina. Imágenes representativas tomadas en 100x aumentos.

tamiento *in vivo* con deguelina reducía el crecimiento del tumor en NZB mediante el aumento de la apoptosis y, probablemente, la reducción de la proliferación, por un mecanismo que suprime la activación de AKT, la señalización de NF-kB y la expresión de proteínas antiapoptóticas.

El tratamiento combinado con deguelina y fludarabina incrementa la supervivencia de los ratones NZB trasplantados

Estos resultados justificaban la realización de un ensayo de supervivencia para analizar el potencial terapéutico de la deguelina en combinación con la fludarabina. Sin embargo, para un ensayo de respuesta terapéutica esta cepa presenta ciertas limitaciones, principalmente la variabilidad en el inicio y en el curso de la enfermedad. Por otro lado, la neoplasia aparece en ratones NZB adultos asociada con fenómenos autoinmunes, fundamentalmente anemia hemolítica y glomerulonefritis (Phillips et al., 1992). Con el fin de reducir los síntomas autoinmunes asociadas con el envejecimiento en este modelo y acelerar y sincronizar la expansión de células neoplásicas en los animales a tratar, células leucémicas NZB de ratones envejecidos se trasplantaron a 40 ratones NZB, hembras jóvenes y sanas de 4 semanas de edad. Los animales receptores se distribuyeron al azar en cuatro grupos y el tratamiento comenzó una vez confirmado en todos ellos el prendimiento del injerto (3 meses de edad, datos no mostrados). Los animales recibieron vehículo o deguelina a 4 mg por kg de peso corporal en aceite de maíz por vía intragástrica) tres veces a la semana a lo largo de dos meses; o fludarabina 35 mg/kg de peso corporal por día, por vía intraperitoneal, durante cinco días consecutivos en tres ciclos de 28 días cada uno, o una administración combinada de deguelina y fludarabina. Después del tratamiento, se controlaron los síntomas de la enfermedad y el peso corporal y se evaluó la supervivencia. Los animales se sacrificaron en el momento que aparecía algún signo de morbilidad, recogiéndose muestras de tejido, sangre y orina. El análisis estadístico mostró que el tratamiento con fludarabina no mejoraba significativamente el tiempo de supervivencia media de los ratones NZB trasplantados, consistente con lo observado en otros modelos murinos de LLC como los ratones TCL-1 (Johnson et al., 2006). Por el contrario la combinación fludarabina/deguelina aumentaba significativamente la supervivencia de los animales en comparación con el vehículo o la fludarabina aislada (169 días frente a 127 y 121 días respectivamente, p

= 0.026, Fig. 5 A). Estudios histopatológicos mostraron que el bazo y los ganglios estaban afectadas en la mayoría de los animales. Aunque no se encontraron diferencias significativas en el tamaño del bazo, la presencia de células leucémicas proliferantes y la reducción en los folículos linfoides eran más evidentes en los controles no tratados que en los ratones tratados (análisis representativos se muestran en la figura. 5 b). Por otra parte, la infiltración tumoral aparecía con mayor frecuencia en los animales no tratados y afectaba preferentemente a la médula ósea (80 % de los controles; 75 % deguelina; 43 % deguelina/fludarabina; 29 % fludarabina) y el hígado (50 % de los controles; deguelina 37 %; 11 % deguelina/fludarabina; 14 % fludarabina). Observamos una baja incidencia de autoinmunidad, ya que sólo uno de los animales trasplantados desarrolló glomerulonefritis a lo largo del estudio. De acuerdo con los datos publicados en varios modelos experimentales (Buss et al , 2012; Caboni et al, 2004; Lee et al, 2005; Oh et al, 2007; Woo et al, 2009) la administración de deguelina a una dosis máxima de 4 mg/kg/día de forma continua a lo largo de 3 meses fue bien tolerada por los ratones en nuestro ensayo. No se observó toxicidad sistémica ni hematológica y no hubo evidencias de toxicidad neuronal ni daño hepático significativo o riñón.

La fludarabina es usada con frecuencia en regímenes de combinación en el tratamiento de la LLC, especialmente en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, en los ancianos y en pacientes con cierta comorbilidad asociada este enfoque puede resultar demasiado tóxico (Smolej, 2012; Morrison, 2009). Una alternativa para estos pacientes podría ser el uso de dosis atenuadas de fludarabina en combinación con otros agentes capaces de potenciar el efecto antitumoral (Smolej, 2012). La combinación de fludarabina con deguelina utilizada en nuestro estudio demostró una buena eficacia, ya que prolongaba la supervivencia de ratones NZB trasplantados y reducía la infiltración tumoral manteniendo un buen perfil de toxicidad. Estos datos sugieren que podría lograrse un buen compromiso eficacia/toxicidad *in vivo*, que posiblemente podrían mejorarse con la presentación farmacológica, ya que se ha demostrado que la encapsulación en liposomas de la deguelina y su administración en forma de aerosoles aumenta su biodisponibilidad y su acumulación en tejidos, especialmente en los pulmones, el bazo y el hígado, aumentando hasta diez veces su eficacia terapéutica en un modelo murino de cáncer de pulmón (Woo et al., 2009). En resumen, la capacidad de la deguelina para inducir la apoptosis y contrarrestar los estímulos de supervivencia del microambiente sugieren su potencial para el tratamiento de la LLC y probablemente otros linfomas B.

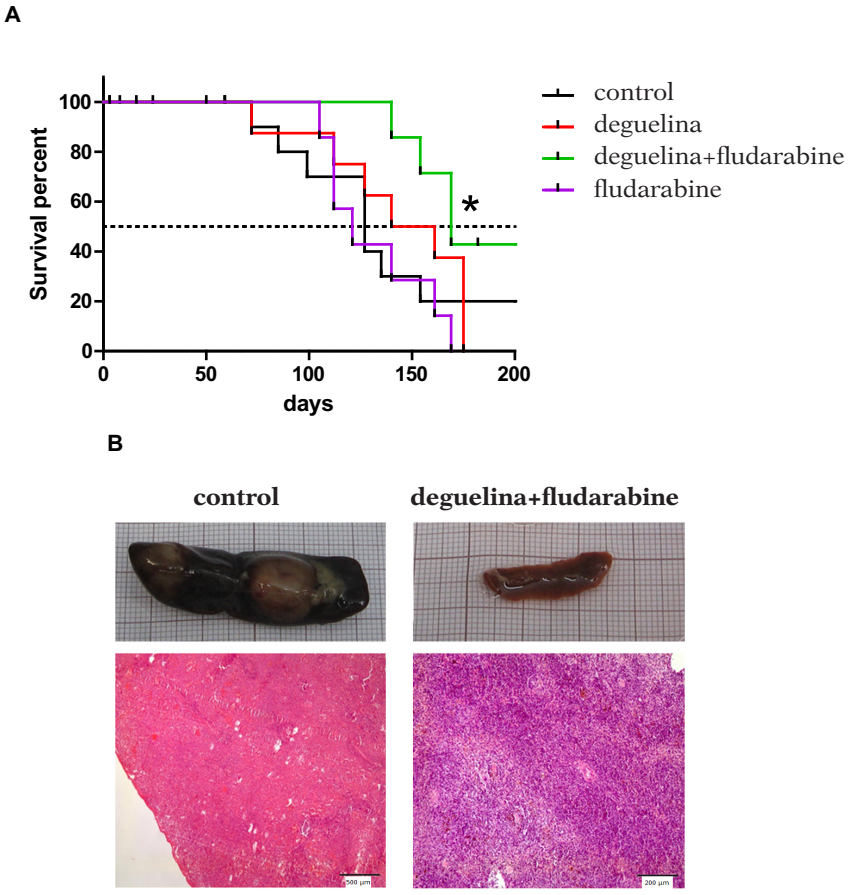


Figura 5. El tratamiento en combinación con deguelina y fludarabina aumenta la supervivencia de los ratones NZB trasplantados. 40 NZB ratones jóvenes sanos fueron distribuidos al azar en cuatro grupos y se trasplantaron con 20 x 10^6 células de bazo neoplásicas de NZB adultos. Una vez confirmado el injerto de células neoplásicas, se administraron dosis de 35 mg/kg de fludarabina vía i.p. durante cinco días consecutivos al primer grupo y se repitieron 3 ciclos cada 28 días. Al segundo grupo se administraron dosis de deguelina a razón de 4 mg/kg en aceite de maíz, por vía i.g., tres días a la semana a lo largo de dos meses. Una combinación de deguelina más fludarabina se administró al tercer grupo y sólo los vehículos se administraron al cuarto grupo. Después del tratamiento los animales fueron monitorizados y se evaluó la supervivencia. Los animales fueron sacrificados cuando se reconoció algún signo de morbilidad. Entonces se obtuvieron muestras de sangre venosa y orina; se registraron el tamaño y el peso de los bazos y un fragmento del bazo se incluyó en parafina y se tiñó con hematoxilina-eosina. (A) Se muestra el porcentaje de supervivencia de cada grupo a lo largo de tiempo en días desde el inicio del tratamiento, *P = 0.026 (prueba de Gehan-Breslow- Wilcoxon). (B) Se muestran la esplenomegalia (paneles superiores) y la infiltración de órganos (paneles inferiores) en las muestras de un animal representativo de los grupos tratados y no tratados.

BIBLIOGRAFÍA

BODO, et al. Br J Haematol. 2013;163:72–80.
BRUNELLE, J.K., et al. J Cell Sci. 2009;122:437–41.
BUSS, S.J., et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302:420–30.
CABONI, P., et al. Chem Res Toxicol. 2004;17:1540–8.
CALIN, G.A., et al. N Engl J Med. 2005;353:1793–801.
CASTILLO, J.J., et al. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21:15–22.
CHEN, Y., et al. Int J Hematol. 2009;89:618–23.
CHOU, T.-C., et al. Pharmacol Rev. 2006;58:621–81. .
CHUN, K.-H., et al. J Natl Cancer Inst. 2003;95:291–302.
CUNÍ, S., et al. Leukemia. 2004;18:1391–400.
DAVIDS, M.S., et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27:329–39.
GEERAERTS, B., et al. Leukemia. 2007;21:1610–8.
HAIL, N., et al. Apoptosis. 2004;9:437–47.
HERISHANU, Y., et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27:173–206.
HORIE, R., et al. Leukemia. 2006;20:800–6.
JOHNSON, A.J., et al. Blood. 2006;108:1334–8.
KANG, B.H., et al. Cell. 2007;131:257–70.
KANG, H.W., et al. Dig Dis Sci. 2012;57:2873–82.
KASAR, S., et al. Genes Immun. 2012;13:109–19.
LEE, H.-Y., et al. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1695–9.
LEE, H.Y., et al. BiochemPharmacol. 2004;68:1119–24.
LI, R., et al. Int J Hematol. 2009;89:628–35.
LOBETTI-BODONI, C., et al. Eur J Intern Med. 2013;
LU, K., et al. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 2012;5:55.
MORRISON, V.A., et al. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:365–70.
MURILLO, G., et al. Eur J Cancer. 2002;38:2446–54.
MURILLO, G., et al. Int J Cancer. 2003;104:7–11.
NAIR, A.S., et al. J Immunol. 2006;177:5612–22.
OH, S.H., et al. J Natl Cancer Inst. 2007;99:949–61.
PENG, X.-H., et al. Mol Pharmacol. 2007;71:101–11.
PÉREZ-CHACÓN, G., et al. J Immunol. 2012;189:1053–61.
PHILLIPS, J.A., Cancer Res. 1992;52:437–43.
RAVECHE, E.S., et al.. Blood. 2007;109:5079–86.
SALERNO, E., et al. Mol Cancer Ther. 2009;8:2684–92.
SCAGLIONE, B.J., 2007;139:645–57.
SCHLIEP, S., et al. Exp Hematol. 2004;32:556–62.
SMOLEJ, L., et al. Curr Pharm Des. 2012;18:3399–405.
WEN, L., et al. Curr Pharm Anal. 2012;8:14–9.
WOO, J.K., et al. Cancer Prev Res (Phila Pa). 2009;2:361–9.

INTERVENCIONES

Prof. Blázquez Fernández

Quiero felicitarle por la magnífica exposición que ha realizado, así como por el excelente diseño que han desarrollado, que puede considerarse como modelo en este tipo de estudios de investigación clínica.

Asimismo he observado que en su estudio aparecen algunos componentes que normalmente están implicados en llas rutas de transducción de señales inducidas por insulina. Ante ello quisiera conocer si esto se debe a un hecho aislado o por el contrario está relacionado con alteraciones de la acción de la insulina o con manifestaciones implicadas con la resistencia a la acción de esta hormona.

De nuevo quiero expresarle mi más profunda felicitación por su conferencia».

Prof. Rodríguez Rodríguez

Un objetivo de la Real Academia Nacional de Medicina, según marcan sus Estatutos, es el otorgar premios y distinciones que estimulen y conozcan la actividad que personas o instituciones han efectuado en pro de la salud de los individuos.

Anualmente convocan los premios, y se puede decir, que el más institucional es el Premio de la Academia, que a su vez confiere la condición de académico correspondiente. Acabamos de escuchar la comunicación del Dr. Vargas sobre el trabajo presentado para optar a tal galardón, en relación a la eficacia de la deguelina en la leucemia linfoide crónica. Por una parte, ha mostrado que es un magnífico estudio de investigación, pero por otro, también ha mostrado, que el jurado tuvo un gran acierto al concederle el anhelado premio. Enhorabuena.

Prof. García Sagredo

Quiero felicitar al ponente por la exposición clara sobre una línea de investigación notoria. Tras la brillante descripción nos ha dejado con ganas de conocer cuáles serán los resultados de la segunda etapa de esta línea.

Tengo una pregunta muy concreta, nos ha dicho que las células in vitro responden por igual a la deguelina, independientemente de los factores pronósticos como el citogenético. No sé si los cultivos de estas células in vitro eran lo suficientemente largos como para hacer un seguimiento citogenético, si ese ha sido el caso, me gustaría saber si algunas anomalías, sobre todo las de peor pronóstico, han revertido lo que nos podría ayudar en el planteamiento del tratamiento clínico y establecer un seguimiento de la enfermedad mínima residual.

Muchas gracias.

PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE

Hoy la Academia recibe al Prof. Juan Antonio Vargas al que la Institución le ha otorgado el Premio de la Academia que lleva aparejado el nombramiento de Académico Correspondiente. Hoy ha presentado su trabajo en el que sorprende sobre todo su rigor metodológico con técnicas muy modernas pero al mismo tiempo muy probadas pero además sorprende también la originalidad que representa iniciar una vía de estimulación de apoptosis para tratamiento de neoplasias malignas.

Solo quiero añadir que ha tomado posesión de su Casa y que espero que podamos compartir muchas Sesiones tan brillantes como esta.

Respecto a la conferencia de Domínguez Carmona representa una reflexión sobre principios elementales en Medicina como es la definición de la Salud y también sobre las enfermedades erradicadas pero frente a las cuales también se va produciendo una disminución gradual de la inmunidad colectiva, como en todas las conferencias de Domínguez Carmona resalta la profundidad de su contenido y la viveza de su exposición lo que las hace irremediablemente atractivas.

Se levanta la Sesión

SESIÓN NECROLÓGICA

EN MEMORIA DEL EXCMO. SR.
D. VICENTE PEDRAZA MURIEL

DÍA 17 DE JUNIO DE 2014

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

DISCURSO DE PRECEPTO

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ LUIS CARRERAS DELGADO

Académico de Número

INTERVENCIONES

— Prof.ª Maroto Vela
— Prof. Piédrola Angulo
— Prof. Téllez de Peralta
— Prof. Calvo Manuel
— Prof. Rodríguez Rodríguez

NECRÓLOGICA EXCMO. SR. D. VICENTE PEDRAZA MURIEL

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

Académico de Número

Excmo. Sr Presidente
Excmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores:

Inicio mi Discurso agradeciendo a la Academia el haberme encomendado la realización de este acto de despedida a nuestro compañero Académico el Excmo. Sr. D. Vicente Pedraza Muriel, recientemente fallecido. Tuve también el honor de contestar a su Discurso de Ingreso, leído el 10 de Noviembre de 2009 y titulado «Mecanismos biológicos subyacentes a la acción terapéutica de la radiación». Ocupó el sillón número 13 de nuestra Academia.

En este momento viene a mi memoria una catarata de acontecimientos relacionados con la vida profesional de Vicente Pedraza. Quisiera que este Discurso no tuviera tonos tristes. Hay varios motivos para ello. Primero que Pedraza ha dejado tantos frutos humanos, científicos, académicos y profesionales que siempre estará con nosotros. Además, Pedraza era un profundo creyente, por lo que seguro estará velando por que se cumplan sus ilusiones universitarias y para que la Radiología Española alcance los niveles de excelencia que le corresponden y por los que siempre luchó.

Durante años tuve la oportunidad de seguir su trayectoria profesional, científica y universitaria pues hemos compartido Área de Conocimiento coincidiendo en numerosos Congresos, Reuniones, Tribunales etc. Me siento por tanto habilitado para glosar en esta Real Academia su enorme talla científica, solamente superada por su talla humana.

Nació Pedraza en el pueblo de Carcabuey (Córdoba), en Agosto de 1938, en plena guerra civil española. A los pocos días de nacer le trasla-

daron al vecino pueblo de Rute (Córdoba), en donde transcurriría toda su infancia y adolescencia, y por ello muchos creen y han creído que era natural de Rute, pueblo al que amaba entrañablemente y en el que tenía grandes amigos. Decía Shakespeare: «En los amigos está la riqueza». Pedraza ha conseguido y mantenido por mucho tiempo una pléyade de amigos que nunca le olvidaremos.

Esta infancia y adolescencia no fueron fáciles por la dureza de la guerra y postguerra, por ser su familia una familia humilde y por el fallecimiento prematuro de su padre. Sin embargo, todos estos avatares adversos hicieron que Vicente Pedraza adquiriese unas virtudes que ya no le abandonarían en toda su vida, como un fuerte carácter, una gran personalidad, unos hábitos de esfuerzo y autodisciplina y una voluntad de hierro. Según Honoré de Balzac «en las grandes crisis, el corazón se rompe o se curte». En el caso de Pedraza es evidente que su corazón se hizo más fuerte.

Merced a su inmenso tesón, a su inteligencia y al apoyo de su familia y del Ayuntamiento de Rute consiguió culminar con excelencia el sueño de terminar el bachillerato en las Escuelas Nuevas. De aquella época conservaba en su memoria el nombre de todos sus maestros y profesores de la escuela pública, a los que profesaba un gran cariño, respeto y admiración y les responsabilizaba de su formación, sus valores y su vocación docente. Uno de ellos, D. Federico Moreno Pastor, dijo a su madre Adolfina: «Este niño tiene que estudiar pues no se puede desperdiciar su talento».

Una beca de 12.000 pesetas anuales, concedida por el Ayuntamiento de Rute en 1956 le permitió cursar sus estudios de Medicina en la Facultad de Granada. La beca exigía para su renovación una calificación de sobresaliente en todas las asignaturas del curso, calificación que mantuvo hasta el final de Licenciatura culminada con Premio Extraordinario. El tema con el que ganó el Premio fue «la regulación del equilibrio electrolítico» asombrando a profesores y alumnos en su presentación y defensa, en palabras del Profesor Villanueva. Completaba durante la Carrera sus exiguos ingresos dando clases particulares durante el verano a otros jóvenes de Rute. Esta actividad despertó su vocación docente que ya nunca le abandonaría.

Ya como médico interno, ingresó en 1964 en la Fundación Jiménez Díaz con una retribución de 1.000 pesetas mensuales más la comida de mediodía. Pocos meses después, aconsejado por el insigne cardiólogo el Dr. Pedro Rábago, ingresó como residente de Radioterapia en la Clínica Puerta de Hierro de Madrid, que se acababa de inaugurar como Centro

de Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Seguridad Social y ofrecía mejores oportunidades de futuro. La Clínica había sido fundada y estaba dirigida por el Profesor Segovia de Arana por quien Pedraza profesaba una gran admiración y devoción.

En 1965 temiendo ser enviado fuera de Madrid para realizar el Servicio Militar, hizo y ganó las oposiciones para el cuerpo de Sanidad del Ejército del Aire, siendo ayudado en la preparación de la oposición por el eminente militar y Médico Nuclear, el Dr. José Bas Rodríguez. Cumplió así sus obligaciones para con la Patria sin tener que abandonar la formación especializada como residente.

En 1966 gracias a una beca del Ministerio de Educación y Ciencia se trasladó a Francia para completar su formación en Radioterapia en el Hospital Frèderic Joliot y en Institute Gustave Roussy con el Profesor Maurice Tubiana. Terminada su formación como médico especialista obtuvo en 1969 el título de Electrorradiología, único existente en aquella época y que englobaba los contenidos de las futuras especialidades de Radiodiagnóstico, Radioterapia, Medicina Nuclear y Medicina Física y de Rehabilitación. De inmediato fue nombrado Médico Adjunto de la Clínica Puerta de Hierro de Madrid y en 1971 Jefe de Sección de la misma Institución, simultaneando las labores asistenciales con las docentes como Profesor Colaborador de la Universidad Autónoma de Madrid.

Mientras realizaba su Tesis Doctoral instaba a sus Residentes a realizar las suyas imbuyéndoles la necesidad de cuantificar los estudios y aplicar las matemáticas y siendo pionero en el uso de ordenadores en Medicina. Seguramente el haber tenido que realizar el Selectivo de Ciencias le ayudó mucho en estas tareas. En esta época y dada su experiencia en aplicaciones matemáticas a los estudios isotópicos hemodinámicos, contribuyó de forma muy importante a la consecución y desarrollo del Proyecto titulado «Determinación cuantitativa del reflujo de la válvula mitral mediante gases radiactivos» financiado por la Agencia Internacional de la Energía Atómica (IAEA) de Viena.

Fue miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Medicina Nuclear y Biología cuyo primer Congreso se celebró en Madrid en 1971. Ahora se denomina Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular y acabamos de celebrar su 34 Congreso.

En 1972 leyó su Tesis Doctoral en la Universidad Complutense de Madrid obteniendo la máxima calificación y en el mismo año, siendo ya padre de dos hijos pequeños, debió desplazar a su familia e inició su aventura universitaria al ser nombrado Profesor Agregado Interino

de la Universidad de La Laguna y Jefe del Departamento de Radiología del Hospital General y Clínico de Tenerife. En 1974 obtuvo en la misma Universidad la plaza de Profesor Agregado Numerario. En este mismo año presidió el XII Congreso Nacional de Radiología que tuvo lugar en Tenerife.

En 1978, 14 años después de terminar la Licenciatura en Granada, volvió a esta ciudad como Catedrático de Radiología y Medicina Física y Jefe del Departamento de Radiología del Hospital Clínico Universitario, puestos que ya nunca abandonaría. Inició esta nueva etapa mediante el disfrute de un año sabático que aprovechó para desplazarse junto al que consideraba como su principal maestro, el Profesor Fletcher del Hospital MD Anderson de Texas.

Tuve la oportunidad de conocerle en 1979, con motivo del Congreso Nacional de Medicina Nuclear que se desarrolló en Zaragoza. Yo era entonces médico adjunto en el Hospital Clínico de Zaragoza y Profesor Ayudante de Clases Prácticas en la Facultad de Medicina. Acababa de leer mi Tesis Doctoral sobre un tema de actualidad en aquel momento que era el diagnóstico gammagráfico del infarto agudo de miocardio, y esta Tesis tuvo un gran impacto en publicaciones y congresos. Por esta razón se me invitó a moderar en el citado Congreso una Mesa de Cardiología Nuclear. El Profesor Pedraza era un joven y brillante Catedrático que presentaba una Ponencia sobre el Radiocardiograma en la mesa que yo moderaba junto con el Catedrático de Cardiología de Zaragoza, Profesor Ignacio Ferreira y el Presidente de la Sociedad Española de Medicina Nuclear el Profesor Miguel Ramos. Fue publicada esta Ponencia en el primer libro en español sobre Cardiología Nuclear del que me cupo el honor de ser Editor. Quedé desde aquel momento impresionado por sus profundos conocimientos matemáticos y por la sencillez con la que sabía hacerlos llegar a la audiencia y desde entonces mi admiración por él fue en aumento.

En este mismo año de 1979 se creó la Asociación de Profesores Universitarios de Radiología y Fisioterapia, que tenía personalidad jurídica para plantear reivindicaciones a la Administración de los Profesores y Departamentos del Área. Esta Asociación, que ha desempeñado un papel importante en tareas de innovación docente y en la que Pedraza tuvo una participación e influencia trascendentes, acaba de celebrar el pasado mes de Mayo en Granada, su XXXI Seminario Anual coincidiendo con el Acto de Homenaje que le dispensaron la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, la Facultad de Medicina de Granada y su Departamento de Radiología y Medicina Física.

Desarrolló Pedraza durante su vida profesional una ingente labor en numerosos puestos universitarios y hospitalarios de gestión y administración. Entre estos puestos figuran los de Vicedecano y Decano de la Facultad de Medicina de Granada, Presidente de la Conferencia Nacional de Decanos de las Facultades de Medicina, Director Médico de los Hospitales Clínicos de Tenerife y Granada. Representó también a las Facultades de Medicina y a las Universidades Españolas en diversos Comités y Grupos de Trabajo europeos. Participó en la reforma de los planes de estudios en el Grupo IX del Consejo de Universidades. Mereció la confianza del Senado para formar parte desde 1994 del Consejo de Universidades primero y del Consejo de Coordinación Universitaria después. Fue Presidente de la Comisión Nacional de Oncología Radioterápica, de la Sociedad Andaluza de Cancerología y de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología (AERO) y Consejero Ejecutivo de la Fundación Benéfica Anticáncer San Francisco Javier y Santa Cándida de Granada.

Pero toda esta febril actividad de administración y gestión no le impidió desarrollar simultáneamente una ingente actividad docente e investigadora. Fue fundador y Director en Granada de uno de los dos Departamentos Universitarios Españoles, junto con el de Universidad Complutense de Madrid, constituidos únicamente por Profesores del Área de Radiología y Medicina Física. En los 30 años en los que dirigió o formó parte del Departamento (1978-2008) lo transformó totalmente. Pasó el Departamento de tener 1 profesor permanente encargado de Cátedra a tener 13 profesores permanentes (José Luis García Puche, Mariano Ruiz de Almodóvar, Fernando Machado, Nicolás Olea, Javier Fernández Mena, Juan Villalba, Octavio Carazo, Mercedes Villalobos, María Isabel Núñez, Juan de Dios López González, Ignacio Salinas y Mariana Fernández) y 14 Profesores Asociados de Ciencias de la Salud. Se formaron en los Servicios Asistenciales vinculados al Departamento más de 120 especialistas de las diversas especialidades radiológicas.

Creó una gran escuela universitaria de Radiología con una pléyade de discípulos que han alcanzado puestos de Catedrático, Profesor Titular, Jefe de Servicio, médicos especialistas, etc. Dirigió 39 Tesis Doctorales, todas ellas con la máxima calificación (en su Departamento se leyeron 83), y un Programa del Doctorado en Ciencias Radiológicas con mención de calidad, transformado después en un Master Oficial de Postgrado en Avances en Radiología (Diagnóstica y Terapéutica) y que actualmente forma parte del Programa con Mención de Excelencia en Medicina Clínica. En la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada se pasó

en este tiempo de una asignatura llamada Terapéutica Física en 4º de Medicina, a múltiples asignaturas en los Grados de Medicina, Odontología, Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Ciencias Ambientales, Nutrición Humana y Dietética. Obtuvo el premio a la Excelencia Docente en la Universidad de Granada en 2008 y la Medalla de Plata de la misma Universidad en 2003. En 2005 le fue concedida la Medalla de Oro de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología. En 2007 la Jefatura del Estado y el Ministerio de Educación y Ciencia le concedieron la Encomienda con Placa de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio.

Pedraza era un líder, con grandes dotes para coordinar y dirigir equipos humanos, con una arrolladora personalidad y que sabía escuchar. Emulaba a Sócrates cuando se hacía amigo de sus discípulos. Defendía la investigación básica y orientada hacia el conocimiento más que hacia los resultados porque, como Bertrand Russell, opinaba que «la comprensión del mundo es uno de los objetivos fundamentales del hombre». Como García Márquez daba valor a las cosas no por lo que valen sino por lo que significan. Combatió el dogmatismo y el relativismo. No creía en los programas de investigación orientados. Sus principales líneas de investigación radiológica se dirigieron hacia la Radioterapia Oncológica, la Radiobiología y la Biología Tumoral. De estas líneas surgieron un gran número de publicaciones de impacto y de Proyectos de Investigación, muchos de ellos de investigación translacional, siendo investigador principal en gran parte de ellos. Consiguió 4 sexenios de investigación y 6 quinquenios docentes, reconocidos por el Ministerio de Educación y Ciencia.

Uno de sus muchos amigos, el Prof. Enrique Villanueva, Catedrático de Granada y Académico, en el artículo in memoriam que le dedicó en el diario el Ideal de Granada y titulado «Cuando un amigo se va» considera a Pedraza como un sabio. En palabras de Villanueva: «El sabio es aquel que interroga y se interroga con sagacidad y sentido, escucha con atención y respeto, responde serena y reflexivamente, sabe dudar y sabe callar y acepta que siempre habrá otro más sabio que él». Es evidente que Vicente Pedraza cumplía holgadamente todas estas premisas.

Pedraza era un hombre honrado y comprometido con la Universidad y con la Sociedad, un universitario de la cabeza a los pies, un ejemplo para la juventud. Sus ideas sobre la Universidad quedaron reflejadas en el Discurso que pronunció en la Universidad de Granada con motivo de la concesión del Doctorado Honoris Causa al Profesor Emmanuel van der Schueren. Rezaba así: «La mejor tradición universitaria española re-

conoce en la libertad de pensamiento y estudio uno de sus más sólidos pilares y, en libertad, el pensamiento científico y humanístico, orientado hacia la búsqueda de la verdad, mediante la discusión abierta de los problemas y la disminución progresiva de los errores, constituye el principio rector de lo que podríamos denominar la ética universitaria, una de las mas claras y preciosas manifestaciones de la cultura occidental».

Trabajó más que nadie por la Radiología en España y en Europa. Durante toda su vida siguió la filosofía platónica y cristiana en el sentido de poner el bien por delante de todo interés. Y aplicó esta filosofía con enorme entusiasmo, con generosidad, con laboriosidad, con inteligencia y con una gran fe en conseguir su propósito que no era otro que mejorar la Universidad y la Sociedad. Practicó la doctrina de Karl Popper de conseguir la liberación del ser humano a través del conocimiento.

Vicente Pedraza era un gran orador, tanto cuando hablaba de temas puramente radiológicos, como cuando disertaba sobre asuntos filosófico-científicos o de política universitaria. Era un cotizado ponente y conferenciante. Pero quizás la obra que le ocupó gran parte de sus últimos años fue el tratado de Oncología Radioterápica, editado por él mismo y por el Profesor Felipe Calvo, y que se ha erigido en el texto de referencia de la especialidad en todo el mundo de habla hispana.

Pedraza era providencialista. Su humildad le llevaba a achacar los múltiples éxitos obtenidos a lo largo de su vida a la providencia o a la suerte. Pero a pesar de los esfuerzos necesarios para conseguir todos estos éxitos no era un hombre duro, presuntuoso u orgulloso, sino todo lo contrario.

Era un buen esposo y un gran padre. Se enternecía cuando hablaba de su esposa María Eugenia y de sus hijos Vicente y Juan José. Se le alegraba la cara cuando nos contaba los logros profesionales de sus hijos en las comidas que teníamos en el Restaurante Casa Manolo los martes en que podía desplazarse desde Granada a Madrid para asistir a ls sesiones de la Academia. A María Eugenia la hemos visto en numerosas ocasiones acompañando a Vicente Pedraza en Congresos, Cursos y Reuniones de Profesores de Radiología.

Era profeta en su tierra. El escritor francés François de la Rochefoucauld decía que «la ausencia disminuye las pequeñas pasiones y aumenta las grandes, lo mismo que el viento apaga las velas y aviva las hogueras». Se sentía ruteño, a pesar de haber nacido en Carcabuey, y nunca dejó de visitar periódicamente Rute, pueblo en el que tenía numerosos amigos. En Marzo del 2008 fue nombrado «Hijo Predilecto» de Rute, entregán-

dole la placa el alcalde D. Francisco Javier Altamirano. Este reconocimiento fue uno de los que más le impresionaron por sus connotaciones humanas y nostálgicas. Las ausencias no han hecho sino avivar su amor y pasión por Rute. Decía Baltasar Gracián que «cada uno muestra lo que es en los amigos que tiene y quien no tiene enemigos, tampoco suele tener amigos». Pedraza tenía numerosos amigos tanto en su tierra como fuera de ella.

Su actividad Académica fue muy importante, siendo además de Académico Numerario de nuestra Academia Nacional de Medicina, Académico Numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental y Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina de Asturias. Su discurso de Ingreso en la Academia de Andalucía Oriental se tituló «Fundamentos Científicos de la Radioterapia Oncológica». Desarrolló una importante labor académica, en especial en la Academia de Andalucía Oriental. En palabras de nuestro compañero Académico y Presidente de la citada Academia de Andalucía Oriental, el Prof. Antonio Campos, pronunciadas en el homenaje que le tributó la citada Academia el 15 de Mayo de 2014, su última gran contribución al pensamiento se produjo en el Discurso de Apertura de la citada Academia del 28 de Enero de 2011, titulado «Una reflexión ambivalente sobre Europa». Según el Prof. Campos el discurso escrito es un texto imprescindible sobre el contexto europeo en el que vivimos y en cuyo ámbito deberá desarrollarse la medicina del futuro.

En nuestra Academia Nacional su enfermedad no le permitió intervenir con la asiduidad que le hubiera gustado, pero sus intervenciones fueron suficientes para permitirnos comprobar su enorme talla académica. El participaba vivamente en las discusiones en todas las sesiones a las que asistía así como en las Juntas de Gobierno y reuniones de la Sección de Medicina a la que pertenecía. Todavía recordamos todos su magnífica Comunicación presentada en la Sesión del 2 de Octubre de 2012 titulada «Fraccionamiento de la dosis en la Radioterapia del Cáncer» en la que nos sorprendió una vez más con sus profundas bases matemáticas y biológicas y su claridad de exposición.

El Discurso de ingreso de Pedraza en esta Academia versó sobre «Mecanismos biológicos subyacentes a la acción terapéutica de la radiación». Fue un modelo de profundidad científica, de brillantez, de claridad, de ponderación. Decía Ramón y Cajal hablando acerca de la ciencia que «no hay cuestiones agotadas sino hombres agotados en las cuestiones». El tema del discurso lo trató exhaustivamente, hizo una puesta al día en la

que poco más se podía añadir. Sin embargo lejos de agotar la cuestión o de agotarse en la misma, abrió nuevos cauces o vías de conocimiento que nos indujeron a querer saber más, a profundizar más.

La Radiobiología es la base de la Radioterapia y de la Protección Radiológica. Pedraza en su discurso se proponía exponer las bases físicoquímicas, matemáticas y biológicas de los efectos de la radiación sobre los tejidos sanos y tumorales, sus diferencias y la aplicación al tratamiento científico del cáncer. En todo caso intentaba siempre cuantificar estos efectos, aplicar fórmulas matemáticas para dar nivel científico a sus aseveraciones, pues como decía Galileo «la Ciencia es la Medida. Los números son el lenguaje de Dios».

El discurso de Ingreso de Pedraza en esta Academia confirmó los muchos méritos que se desprenden de la lectura de su Curriculum. Puso en evidencia el extenso acerbo de conocimientos de Pedraza que iba más allá de los correspondientes a su especialidad, la Radiología, alcanzando la Física, las matemáticas, la biología celular y tumoral y otras disciplinas. Su investigación formó parte mayoritariamente de lo que se conoce como investigación translacional. Esta formación multidisciplinar le permitió conectar fácilmente con la actividad de otros miembros médicos y no médicos de esta Real Academia.

Decía Don Santiago Ramón y Cajal: «Razonar y convencer, ¡qué difícil, largo y trabajoso!, ¿sugestionar?, ¡qué fácil, rápido y barato!. Pedraza siempre nos convenció con sus razones. Nada mejor para terminar este Discurso y mantener viva la imagen de Vicente Pedraza en nuestra memoria que visualizar el vídeo que grabó en nuestra Academia desde su sillón número 13.

Descanse En Paz.

He Dicho.

INTERVENCIONES

Prof.ª Maroto Vela

Julián Marías dice que estamos todos condenados. Hagamos lo que hagamos, estamos esperando, como muertos de permiso. El permiso del profesor Pedraza, mi amigo Vicente, ya expiró y, como lo que hacemos en la vida real tiene eco en la eternidad, allá estará él, rodeado de todo lo bueno que hizo y que hoy recordamos.

Fuimos contrincantes alguna vez en la vida académica, y entonces demostró su hombría, su bien hacer y su caballerosidad. Es algo que nunca olvidaré.

Como tampoco olvidaré su actitud ante la enfermedad, «Soy un hombre de salud frágil», me dijo un día cuando realmente estaba muy mal. Pero la ilusión por la vida, le hizo soportar la proximidad de la muerte,

Fue lo que todo ser humano debe ser. Profundo y capaz de mejorar cada vez más su vida profesional. Hombre de fe y de familia, como lo atestiguan sus hijos y María Eugenia. De hondo calado y estabilidad en su actitud ante la vida y, como vimos, ante la muerte.

En este momento, solo puedo recordar las palabras de Pablo de Tarso, que son fácilmente asimilables a su vida: «Ha competido en noble competición. Ha llegado a la meta en la carrera. Ha conservado la fe, y, ahora, le aguarda la corona de la justicia».

Descansa en paz, querido amigo y compañero.

Prof. Piédrola Angulo

Sr. Presidente:

Me permito tomar la palabra, para unir nuestro recuerdo y amistad al profesor Pedraza, a la de los compañeros Académicos que me han precedido.

Conocí a Vicente cuando tomó posesión de la Cátedra de Granada, unos meses después de que yo lo hiciera. Surgió inmediatamente una sensación de cordialidad y simpatía, que terminó convirtiéndose en amistad, con él y con María Eugenia, que iba a perdurar durante años.

Con él compartimos innumerables horas, primero en Juntas de Facultad, luego en tempestuosas reuniones del Hospital Clínico San Cecilio, y más tarde, desde 1997, en la Academia en Granada. Su sentido de la rectitud, de hacer bien las cosas, y de un debate claro y sincero, cuando no estaba de acuerdo con el interlocutor de turno, fueron cualidades siempre presentes en su manera de comportarse.

En estos últimos años, tras nuestro paso a profesores eméritos, y antes de nuestras visitas al Hospital, para presenciar su lucha contra la enfermedad, recuerdo los ratos tan agradables que pasamos en las reuniones anuales de ExDecanos de la Facultad, en las que hablábamos de lo divino y lo humano, de cosas importantes, de historia y hasta de política, que a él tanto le gustaba.

Casi cuarenta años de compartir trabajo, reuniones y amistad es toda una vida. Y eso nunca se puede olvidar. Y aunque nuestras especialidades estaban tan alejadas, hasta escribimos juntos un libro, compartido con otro compañero también prematuramente fallecido, el catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de Málaga, Felipe Sánchez de la Cuesta. El libro se titula «Libro blanco sobre la Sanidad de Andalucía», que confeccionamos tras largas horas de debate «inter nos», del que quedamos muy satisfechos y al que nadie hizo caso.

Hoy al recordar tantos y tantos buenos ratos, debates profundos, amistad sincera, sólo me queda el recuerdo de un gran hombre, un gran profesor, un excelente Académico, un caballero excepcional, que se nos ha ido demasiado pronto. Con mi cariño de siempre a María Eugenia y a sus dos hijos, vosotros sabéis bien que nunca le olvidaremos.

Prof. Téllez de Peralta

Un proverbio árabe dice: «No abras nunca los labios a menos que lo que vayas a decir sea más bonito que el silencio». Este pensamiento me induce frecuentemente a ser poco participativo en ambientes coloquiales. Sin embargo, esta tarde, cuando actualizamos el desgarro que me produjo en el alma el prematuro fallecimiento de mi amigo Vicente Pedraza, no puedo dejar de levantarme para expresar mi emoción por su pérdida.

Como escribía Homero «los dioses tejen desgracias para que los hombres tengan algo que cantar». Era un amigo al que conocí en los primeros años de la inolvidable Clínica Puerta de Hierro, hace ya casi 50 años, y aunque nuestro trato fue discontinuo, siempre permaneció un afecto sincero. En contra de quienes piensan que la amistad es como una huella que se dibuja en la arena de la playa cuando paseamos por la orilla, que hay que repasarla frecuentemente para que no se desvanezca, en nuestro caso no fue necesaria tanta reiteración.

Fue un amigo a quien debo en buena parte mi situación actual de académico que me permite poder estar aquí y ahora participando en esta solemne sesión necrológica. Porque «la gratitud para ser verdadera hay que expresarla públicamente» como decía Lain Entralgo y ha sido recordado recientemente en esta Real Academia por Antonio Campos. Por eso yo lo reitero.

Generosidad, amistad, lealtad son, junto a su inteligencia, algunas de las cualidades que echaremos constantemente de menos con su ausencia

definitiva. Ha sido para sus amigos y compañeros una de esas personas de las que decía Albert Camus que «ayudan a vivir» y que para Gregorio Marañón, «son capaces de transmitir simultáneamente conocimientos, cultura y valores».

Termino con los siguientes versos:

La vida no es esta vida que vivimos
La vida es el amor y es el recuerdo.
Hay muertos que siguen en el mundo vivos
Y hay hombres que viven en el mundo muertos.

Estoy seguro de que permanecerá en nuestro pensamiento y en nuestro recuerdo la memoria de nuestro querido amigo y compañero, El Profesor Vicente Pedraza Muriel.

Prof. Calvo Manuel

Con la venia de la Presidencia, estimados Académicos, señoras y señores.

Esta siendo glosada con emoción y justicia la colosal figura del **Prof. Vicente Pedraza Muriel**. No puedo añadir una contribución significativa a los análisis ya expuestos en este acto a su labor ingente universitaria, institucional, investigadora, docente, directiva e intelectual. Me gustaría compartir con todos ustedes el recuerdo de Vicente basado en anécdotas pequeñas (nanóscopica, comparadas con las evidencias de bonhomía que ya se han proclamado en esta sesión necrológica). Quedaron grabadas en mi memoria (en mi corazón) y siento el deber de trasmitir, a través de la Real Academia, a la sociedad de hombres libres y educados que conformamos. Son tres palabras que contienen tres reflexiones. Eran frecuentes en los momentos que compartimos en tribunales que juzgaban tesis doctorales a lo largo y ancho de la geografía española. Al Prof. Pedraza le gustaba participar en estos eventos (casi siempre presidía) y aprovechaba el devenir del acto de defensa de la tesis doctoral para extender su magisterio con intervenciones elocuentes, inquisitivas y muy cultas.

«Veritas». Si identificaba que el doctorando había completado su formación en los Estados Unidos le preguntaba si conocía el lema de la Universidad de Harvard. Utilizaba este recurso para insistir en la impor-

tancia decisiva del compromiso con la verdad en la investigación científica y la obligación que adquiría el doctorando de ser siempre fiel a la verdad en la interpretación de sus datos.

«Conjetura». Su aprecio por el pensamiento libre, basado en la búsqueda, le llevaba a citar a Popper en casi todos los tribunales de tesis. Le permitía remover al doctorando y sus directores con un destello final en la intervención en el que recordaba que «la ciencia es conjetura» , que no existen los expertos y que lo importante para un investigador celoso es… la siguiente pregunta.

«Palabra». El Prof. Pedraza tenia el don de la elocuencia. Cuidaba sus intervenciones: su inteligencia y su cultura le acompañaban -a gran velocidad- en su discurso intelectual, académico o simplemente coloquial. Le gustaba recordar la cita bíblica «al principio era la Palabra»… Solía extender el argumento interpretando que nuestra semejanza a Dios exige un sentido de gratitud, mimo, esmero, criterio en el uso de la palabra, para la ciencia y para la vida misma.

Un último recuerdo feliz de los momentos compartidos entorno a la actividad investigadora evaluada en el entorno universitario era un brindis. No lo prodigaba. Lo recuerdo en dos o tres ocasiones. Generalmente lo proponía cuando la tesis tenía calidades especiales. Solicitaba de los que compartíamos mesa, mantel y sobremesa celebrar **«la unanimidad»…** y después de unos segundos de incertidumbre y silencio expectante, reiteraba celebrar en común **«el *cum laude*».** Eran reclamos para que en la vida no di*éramos por* descartado nada, todo tiene su mérito, las cosas positivas logradas con esfuerzo hay que celebrarlas: la felicidad que mas crece es la que se comparte.

Hoy, en esta emocionante sesión, podemos celebrar juntos «la unanimidad» en el aprecio al Prof. Pedraza Muriel. Nos ha unido y somos unánimes en el reconocimiento de los valores de su vida luminosa en los personal, familiar, institucional y social. Creo que el sentir colectivo es celebrar tambien con gozo el rotundo «*cum laude*» que acredita su colosal figura como persona y académico. En paz, Vicente.

Prof. Rodríguez Rodríguez

En un día como hoy añadiré tres distinciones en el ámbito científico de D. Vicente Pedraza Muriel: Comunitario; Comunicativo y de Confraternidad.

En aquella época existía un campo científico delimitado. Habíamos pasado en un siglo de la Terapéutica, materia médica y arte de recetar a la Farmacología y Terapéutica Clínica por un lado y a la Terapéutica Física por otro.

En Francia había coincidido en los cursos de la Facultad de Medicina y Farmacia de Clermont Ferrand, con Francisco Marín Gorriz y con Fernando Solsona, después catedráticos de Terapéutica Física de Zaragoza y de Valladolid, y en Madrid en la cátedra de Miguel Gil Gayarre, que me llamó para el Servicio de Rehabilitación del Hospital Clínica de San Carlos, con su hermano Carlos, con Manuel Martínez Morillo, Teresa Delgado Macías, Claudio Otón Sánchez, que ocuparían las cátedras de Salamanca, Málaga, Cantabria y Santa Cruz de Tenerife.

En una reunión interuniversitaria, con Vicente Belloch Montesinos, que era el catedrático de Valencia, Francisco Marín de Zaragoza, y Juan Ramón Zaragoza Rovira catedrático de Sevilla, y con todos los anteriormente citados, se acordaron líneas armónicas integradoras de homogeneización. Entre otras cosas la identidad de especialidades diferenciadas y autónomas, departamentales. Al menos, en un principio serían: Radiodiagnóstico, Radioterapia, Rehabilitación. Todos presentaban criterios científicos comunitarios. Se unió como uno más en las reuniones Vicente Pedraza Muriel. Se encontraba radiante y dispuesto a todo ello. Manifestaba la necesaria unidad departamental universitaria, aunque los contenidos fuesen diferentes. Vicente Pedraza mostraba unidad de acción ante los criterios científicos.

Se crearon las agregadurías de Rehabilitación que obtuvieron en primer lugar Carlos Caballé Lancry en Valencia, después yo mismo en Madrid y finalmente Pedro Asiron Yribarren en Zaragoza. Posteriormente y por este orden en la Universidad fuimos en primer lugar Catedráticos Luis Pablo Rodríguez, el que les habla, con Pedro Asirón, y más tarde Carlos Caballé Lancry.

El espíritu le centraba Vicente Pedraza en una comunitaria armonización en función del rigor científico.

Con D. Vicente Pedraza me encontré en varias reuniones en lo que era entonces el Consejo Nacional de Especialidades Médicas. En su mundo y como presidente de especialidad, se daban batallas sobre oncología, radioterapia u oncología radioterápica, y yo como presidente de Rehabilitación, sobre la nueva denominación de Medicina Física y Rehabilitación, o con los que, bien por ampliar la especialidad, o por falta de entidad, querían asumir la parcela de rehabilitación a la que cada uno sustentaba.

Más con Vicente Pedraza el rasgo era el de la Medicina Física. Yo exponía: primero fue la Medicina Física, después se unió a la misma la Radiología. En EEUU, aún con las luchas económicas, al final se separó la Radiology por una parte y la Physical Medicne and Rehabilitation por otra. En Europa fue similar.

La comunicación que plasmó Vicente Pedraza, hizo fácil e inteligible la solución: la especialidad era Medicina Física y Rehabilitación. Las otras especialidades radiológicas lo eran la radioterapia, la radiología y la medicina nuclear. El área de conocimiento universitario, cuya denominación ministerial había propuesto Marín Gorriz de Radiología y Medicina Física, era significativo, por una parte recogía las especialidades radiológicas: radiodiagnóstico, radioterapia y medicina nuclear. Por otra la Medicina Física que estaba unida a la discapacidad, desde que se consideró el entorno con la Rehabilitación.

Pero esto era una unidad de varios conocimientos, y con un enorme éxito comunicativo, manifiesto, al igual que existen ciencias médicas o quirúrgicas, pero eso no implica que no difieran. Así en un área quirúrgica la cirugía oftalmológica, la cirugía traumatológica, y por ende especialidades científicas, separadas pues igual sucede con la Medicina Física y Rehabilitación, de las otras especialidades médicas radiológicas.

El espíritu comunicativo de su rigor científico aportaba la creencia a los demás especialistas.

Su gran ilusión final era la Real Academia Nacional de Medicina. Era como un lugar de remanso y tranquilidad, donde al fin iba a poder exponer sus conocimientos, transmitir su política universitaria, y todo su quehacer habitual, en confraternidad, sin sobresaltos, en debate sobre las ideas, y con libertad e independencia, y tranquilidad. Me llamaba telefónicamente desde Granada, me decía lo que él pensaba, sobre algo que se iba a tratar en la Academia, porque él no podía acudir, estaba físicamente limitado, y me lo transmitía fraternalmente, para si así era, conociera su pensamiento.

Muy bien lo conoce Mª Eugenia con sus hijos. Vicente Pedraza, Comunitario, Comunicativo y Fraterno, descanse en paz.

PALABRAS FINALES DEL SR. VICEPRESIDENTE PROF. MANUEL ESCUDERO FERNÁNDEZ

En primer lugar quiero excusar la presencia de nuestro Presidente que bien a su pesar no ha podido estar hoy aquí. Como me ha dicho, la sesión necrológica es un acto muy importante y muy entrañable.

La muerte inexorablemente nos llega a todos. A pesar del aumento de la expectativa de vida y de la mejor calidad de ella, no hay aquí nadie que lleve más de 40 años de miembro de la institución y eso es un tiempo muy corto. Pero estas sigue VIVA y en ella el recuerdo de los que se han ido y han dejado su huella como muy bien ha dicho el Prof. Carreras de Vicente Pedraza. Gracias José Luis por lo bien que lo has glosado.

Él es el último que nos ha dejado y ha sido quien desafortunadamente ha tenido una vida activa en la Academia muy corta pero muy fructífera. Siempre estará en nuestro recuerdo su criterio y sus certeras e interesantes comunicaciones con las que nos cautivó y gratificó cuando su salud se lo permitió.

Siempre fue un universitario y académico ejemplar, lleno de ideas que quiso hacer realidad. Como dijo Carreras al contestar su discurso de entrada, su talla científica solo fue superada por su talla humana. Su formación, que luego supo transmitir, fue completa, primero en hospitales nacionales punteros, como la Fundación Jiménez Díaz y la Clínica Puerta de Hierro y después en Francia y Estados Unidos. Su contribución a la Universidad fue «modélica», no solo en el área de la Radiología y la Medicina Física, sino también en la actividad dirigente desde el Decanato, la Comisión de Decanos que presidió, así como la de su especialidad.

Fue pues un «Hombre íntegro» que dio respuesta a los interrogantes que se planteó en su bien hacer en la vida y como dijo él mismo en su discurso de entrada recordando a Churchill sobre prerrogativas y honores: NUNCA LOS SOLICITÓ, NUNCA LOS RECHAZÓ, SIEMPRE LOS AGRADECIÓ Y NUNCA HIZO OSTENTACIÓN DE ELLOS.

Por fin me corresponde hoy presidiendo la Real Academia Nacional de Medicina, transmitir nuestras más sinceras condolencias en nombre de la Institución, de sus miembros y en el mío propio a Mª. Eugenia su esposa, a sus hijos Vicente y Juan José y a todos los vuestros, el deseo de que Dios lo tenga en el cielo de la eternidad.

Se levanta la sesión.

XVI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 7 DE OCTUBRE DE 2014

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

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE. NUEVOS HORIZONTES

IRRITABLE BOWEL SYNDROME. NEW HORIZONS

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

Académico de Número y Presidente de Honor

ENVEJECIMIENTO, SALUD Y SOCIEDAD: RETOS PARA EL PRÓXIMO DECENIO

AGING, HEALTH AND SOCIETY: CHALLENGES FOR NEXT DECADE

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL RIBERA CASADO

Académico de Número

SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE. NUEVOS HORIZONTES

IRRITABLE BOWEL SYNDROME. NEW HORIZONS

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

Académico de Número y Presidente de Honor

Resumen

El síndrome de intestino irritable es un trastorno crónico de génesis compleja. Las infecciones, el uso indiscriminado de antibióticos y la limpieza intestinal pueden afectar a la composición de la microbiota. El conocimiento de la interacción huésped-microbiota es importante para conocer su patogenia y permitir la modulación terapéutica de la microbiota. La interacción entre la microbiota, sistema inmune y sistema nervioso entérico no es todavía bien entendida, pero podría ser importante en la fisiopatología del trastorno.

Nuevas posibilidades terapéutica encontramos con los prebióticos, probióticos, nuevos fármacos contra el dolor, y antibióticos como la rifaximina. La modificación de la microbiota mediante el trasplante fecal puede convertirse en un futuro en una opción terapéutica.

Abstract

Irritable bowel syndrome is a chronic disorder of complex genesis. Infections, indiscriminate use of antibiotics and bowel cleansing may affect the composition of the microbiota. Knowledge of host-microbiota interaction is important to deepen their pathogenesis and allow therapeutic modulation of the microbiota. The interaction between the microbiota, the immune system and the enteric nervous system is not yet well understood, but could be important in the pathophysiology of the disorder.

New therapeutic possibilities found with prebiotics, probiotics, new painkillers and antibiotics such as rifaximin. The modification of the fecal microbiota by transplantation may become a future therapeutic option.

El síndrome de intestino irritable (SII) sigue planteando números problemas no resueltos en la actualidad. Dificultades de toda índole hacen de él un trastorno del aparato digestivo —y seguramente mucho más— resueltamente enigmático. Las numerosas investigaciones, creación de unidades especiales, reuniones de expertos, etc., no han resuelto en modo alguno la mayoría de los problemas que envuelven a este síndrome y que origina una mala calidad de vida en los pacientes que lo sufren. Desde hace muchos años sabemos que su prevalencia oscila entre el 9 y 21% de la población y que en España el 50% de los pacientes consultan a su médico de forma continuada. Concretamente los pacientes con SII, generalmente del sexo femenino, suponen el 25% de las consultas de aparato digestivo en ambulatorios. Su prevalencia es mayor entre los 20 y 50 años. Desde el punto de vista del gasto sanitario que produce sabemos que este es muy alto tanto en lo referente a costes directos como indirectos. Además el absentismo laboral de los pacientes con este trastorno es 3 veces mayor que cualquier otro con otra patología. Se trata pues el SII de un problema de gran magnitud.

El planteamiento que hacemos en esta presentación abarca 5 problemas que creemos no están resueltos al día de hoy en el SII. Estos son: el concepto, la fisiopatología, el diagnóstico, el tratamiento y por último, lo más importante sin duda, el paciente problema. En esta comunicación no abordaremos ni el concepto ni el diagnóstico, dejando para otro momento su discusión. De la misma forma obviamos todo lo referente al paciente problema, merecedor de una sesión especial. Nos circunscribiremos por tanto a repasar algunos aspectos relacionados con su fisiopatología y etiopatogenia, así como a una reflexión sobre las posibilidades terapéuticas actuales o que se vislumbran como futuro inminente.

Los conocimientos adquiridos en los últimos años sobre este trastorno han sido realmente importantes. Podemos decir sin miedo a equivocarnos, que respetando cuanto se había aportado en el siglo pasado, hay un antes y un después con el comienzo del siglo XXI. Hasta muy recientemente la interpretación fisiopatológica de este síndrome reposaba mucho sobre el modelo biopsicosocial propuesto por Drossman[1], un modelo destinado fundamentalmente a la práctica clínica que trata de poner en relación una serie de factores, aunque no especifica como operan dichos factores. Aunque desde el punto de vista fisiopatológico no aporta ni explica muchos, ha sido tenido muy presente por todos los investigadores

[1] Drossman DA. Personality and psychological factors in the irritable bowel síndrome. Gastroenterol Clin Biol. 1990;14:49C-53C.

que trabajan en este síndrome. Basado en el eje cerebro-intestinal, puede ser sin duda válido para comprender determinadas situaciones y modelo para seguir investigando. Muy apreciados por psicólogos y psiquiatras ha sido menos valorado por algunos investigadores.

El pensamiento histórico para comprender el SII, contempla únicamente el eje cerebro-intestinal tomando como base la existencia de una alteración de la motilidad intestinal e hipersensibilidad visceral, centrándose mucho en el papel de la psique como referencia para su comprensión y desarrollo. Sin embargo, los estudios más recientes introducen en su génesis dos nuevos factores que han cambiado nuestra forma de pensar sobre su etiopatogenia. El papel de la microbiota intestinal y del sistema inmune. Hoy sabemos que muy posiblemente debido a estos nuevos actores comprendemos como la liberación de péptidos y sustancias neuroactivas que generan, a nivel local y sistémico, los eventos neuromusculares que tipifican el SII, conducen a los síntomas del paciente

Estas alteraciones del sistema inmune y de la microbiota intestinal nos llevan a dos preguntas que hoy por hoy no podemos contestar definitivamente pero que sin embargo nos abre las puertas a nuevas investigaciones en este sentido. Estas son:

¿ES EL SII EL RESULTADO DE UNA ENFERMEDAD INFECCIOSA?, ¿SE TRATA DE UNA DISBIOSIS INTESTINAL?

Multitud de estudios se han realizado sobre la posibilidad que el SII fuera el resultado de una enfermedad infecciosa. Una de las primeras observaciones fueron realizadas por McKendrick y Read[2] tras confirmar bacteriológicamente episodios de gastroenteritis en sujetos que luego desarrollaron SII. Un estudio posterior[3] llegó incluso a establecer una relación directa entre la infección, la persistencia de la inflamación de bajo grado y el SII. Muy interesante fue el hecho que el incremento en el número de células inflamatorias crónicas en la mucosa rectal solo se observó entre los pacientes expuestos que habían desarrollado síndrome de intestino irritable. Los mismos autores del estudio anterior publicaron nuevas observaciones en 1999 insistiendo en la demostración en las cé-

[2] McKendrick MW, Read MW. Irritable bowel syndrome--post salmonella infection. J Infect. 1994;29:1-3.

[3] Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW. Psychometric scores and persistence of irritable bowel after infectious diarrhoea. Lancet. 1996;347:150-153.

lulas de la mucosa rectal enteroendocrinas, linfocitos T y aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con SII post- infeccioso[4]. Otras observaciones[5] indican la existencia de una relación entre la perturbación de la microbiota, la inflamación de la mucosa y el SII, una hipótesis que está siendo ampliamente investigada y que los primeros resultados en estudios en modelos animales experimentales parecen respaldar. No deja de ser interesante que la relación del SII con infecciones previas pueda estar relacionadas con infecciones extra-gastrointestinales, haciendo pensar en el papel de una respuesta inflamatoria sistémica relacionada con la aparición de los síntomas[6].

En estudio muy interesante fue llevado a cabo por Marshall y colaboradores[7] en una población en la que hubo una contaminación del agua por *Escherichia coli 0157:H7* y *Campylobacter jejuni* y que dio lugar a multitud de cuadros de gastroenteritis, siendo el número de participantes en el estudio de 2069. Sin entrar en detalles, se concluyó que a los tres meses hasta el 12% de los sujetos afectados padecían síntomas compatibles con SII. El seguimiento fue hasta los cinco años, observándose pasado este tiempo que el 9% de los afectados seguían presentado síntomas compatible con SII. Un estudio posterior[8] con un seguimiento de seis años documento tasas similares .

Un estudio llevado a cabo por el grupo de Thabane[9] en 2007 analizó 28 publicaciones, de las que se seleccionaron 18 por su similitud. Dentro de sus conclusiones destaca que las probabilidades de desarrollar SII se multiplicaron por seis después de la infección gastrointestinal aguda (figura 1). La juventud, la fiebre prolongada, la ansiedad y la depresión fueron factores de riesgo para la aparición de SII post-infeccioso.

---

[4] Gwee KA, Leong YL, Graham C. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. Gut. 1999;44:400-406.

[5] Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. Gut. 2000;47:804-811.

[6] McKeown ES, Parry SD, Stansfield R. Postinfectious irritable bowel syndrome may occur after non-gastrointestinal and intestinal infection. Neurogastroenterol Motil. 2006;18:839-843.

[7] Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. Gastroenterology. 2006;131:445-450.

[8] Neal KR, Barker L, Spiller RC. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome: a six year follow up study. Gut. 2002;51:410-413.

[9] Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:535-544.

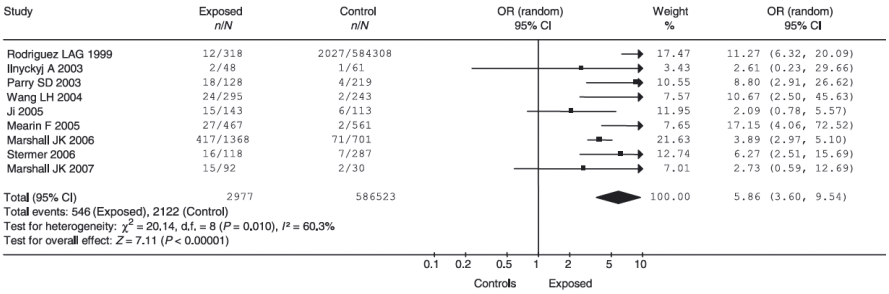


Figura 1. **Incidencia del síndrome de intestino irritable post-infeccioso en la última evaluación del estudio** (*Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Aliment Pharmacol Ther 2007*).

Podemos concluir que los estudios dirigidos a la investigación de los mecanismos infecciosos en la génesis del SII están dejando importantes muestras del importante papel que juega la activación inmune. La infección intestinal origina una inflamación persistente de la mucosa intestinal que a su vez podría ser responsable de una alteración de la microbiota, una población alterada de células circulantes, infiltración de la mucosa de células inmunes, así como un aumento de la producción de citoquinas[10], postulándose que la activación inmune puede desempeñar un papel crucial en la patogénesis del SII y que el estrés psicológico puede ser uno de los factores que induce la activación inmune.

Preguntarse en la actualidad cual sería el agente infeccioso inductor de este trastorno es absolutamente prematuro. Muy posiblemente el SII pueda aparecer como consecuencia, no ya de infecciones sistémicas, sino intestinales de índole diversas. Más estudiadas las bacterianas, también la víricas lo han sido, a la vez que también ha sido relacionado con parásitos (*Dientamoeba fragilis, Blastocystis hominis* y *Giardia*), incluso más recientemente por el *Methanobrevibacter smithii* del dominio de las arqueas[11,]

[10] Ishihara S, Tada Y, Fukuba N, Oka A, Kusunoki R, Mishima Y, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshima Y. Pathogenesis of irritable bowel syndrome--review regarding associated infection and immune activation. Digestion. 2013;87:204-211.

[11] Stark D, van Hal S, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Irritable bowel syndrome: a review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis.Int J Parasitol. 2007;37:11-20.

[12, 13, 14, 15]. En cualquier caso se piensa que cualquiera de estos posibles agentes causales podrían originar alteraciones como las mencionadas.

PAPEL DE LA MICROBIOTA EN EL SII

En los últimos años se está prestando una especial atención al estudio de la microbiota en este trastorno. Se piensa que la perturbación de la microbiota como consecuencia de infecciones que alteran su composición, del uso de antibióticos o incluso limpieza intestinal, pueden perturbar su equilibrio originando un crecimiento excesivo de bacterias patógenas[16]. Estudios laboriosos mediante técnicas de cultivo ya habían puesto de manifiesto la existencia en estos pacientes de una disminución de *lactobacillus*, *bifidobaterium* y *coliformes*, mientras que se detectó un aumento de *enterobacteriaceas*[17]. Estudios posteriores, ya con técnicas de PCR han mostrado la casi constante disminución de *lactobacillus*, *ruminococcus*, *bacterorides*, *bifidobacterium* y *coliformes*, así como un aumento de *streptococcus clostridium coccoides*, *eubacterium* y *veillonella spp*[18, 19, 20].

---

[12] Grazioli B, Matera G, Laratta C, Schipani G, Guarnieri G, Spiniello E,Imeneo M, Amorosi A, Focà A, Luzza F. Giardia lamblia infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study. World J Gastroenterol. 2006;12:1941-1944.

[13] Marshall JK, Thabane M, Borgaonkar MR, James C. Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:457-460.

[14] Borgaonkar MR, Ford DC, Marshall JK, Churchill E, Collins SM. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. Dig Dis Sci. 2006;51:1026-1032.

[15] Kim G, Deepinder F, Morales W, Hwang L, Weitsman S, Chang C, Gunsalus R, Pimentel M. Methanobrevibacter smithii is the predominant methanogen in patients with constipation-predominant IBS and methane on breath. Dig Dis Sci. 2012;57:3213-3218.

[16] König J, Brummer RJ. Alteration of the intestinal microbiota as a cause of and a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome. Benef Microbes. 2014;3:247-261.

[17] Parkes GC, Brostoff J, Whelan K, Sanderson JD. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1557-1567.

[18] Kerckhoffs AP, Samsom M, van der Rest ME, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, Akkermans LM. Lower Bifidobacteria counts in both duodenal mucosa-associated and fecal microbiota in irritable bowel syndrome patients. World J Gastroenterol. 2009;15:2887-2892.

[19] Scalera A, Loquercio C. Focus on irritable bowel syndrome.. Eur Rev Med Pharcal Sci, 2012;16:1155-1171.

[20] Loranskaia ID, Boldyreva MN, Lavrent´eva OA. The composition of the gastrointestinal mucosa-associated microbiota in irritable bowel syndrome patients. Eksp Klin Gastroenterol. 2013;3:15-22.

En 2007 se puso en marcha el *Proyecto MetaHit* con el objetivo de estudiar la microbiota intestinal en la salud y en determinadas enfermedades. Los primeros resultados ya aportan novedades importantes[21]. La composición de la microbiota intestinal depende de la relación entre sí de los que se han venido en llamar enterotipos. Los enterotipos se clasifican en: 1) tipo 1, en el que predominan las bacterias del género *bacteriodes*, 2) tipo 2, con predominio de bacterias del género *prevotella*, y 3) tipo 3, en el que predominan las bacterias del género *ruminococcus*. La importancia de estas aportaciones es muy grande y puede su vez ser la llave, no solo para entender el SII, sino para poder realizar un correcto tratamiento.

La microbiota intestinal está compuesta por la localizada en la zona luminal y la zona asociada a la mucosa. Esta última, menos abundante y estudiada, está muy relacionada con interacciones inmunes y está atrayendo últimamente la atención de los investigadores. Los microorganismos están atrapados en una capa compleja con abundante moco, pudiendo una vez en ella llegar a la superficie de las células intestinales y acoplarse a diferentes receptores[22]. Muy interesantes son los receptores tipo toll (TRL) y NOD2. Los TRL se localizan en la membrana apical a los cuales se pueden acoplar las bacterias. Además éstas pueden pasar a través de la capa epitelial alcanzando las células dendríticas (figura 2). A través de un complejo mecanismo se pueden obtener beneficios o perjuicios. Los *lactobacillus* y las *bifidobacterium* inhiben la liberación de citoquinas proinflamatorias y estimulan la liberación de IL-10 y otras substancias[23].

[21] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, et al. Enterotypes in human gut microbiome. Nature. 2011;473:174-180.

[22] Swidsinski A, Sydora BC, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Lupicki M, Scholze J, Lochs H, Dieleman LA. Viscosity gradient within the mucus layer determines the mucosal barrier function and the spatial organization of the intestinal microbiota. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:963-970.

[23] Hart AL, Lammers K, Brigidi P, Vitali B, Rizzello F, Gionchetti P, Campieri M, Kamm MA, Knight SC, Stagg AJ. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. Gut. 2004;53:1602-1609.

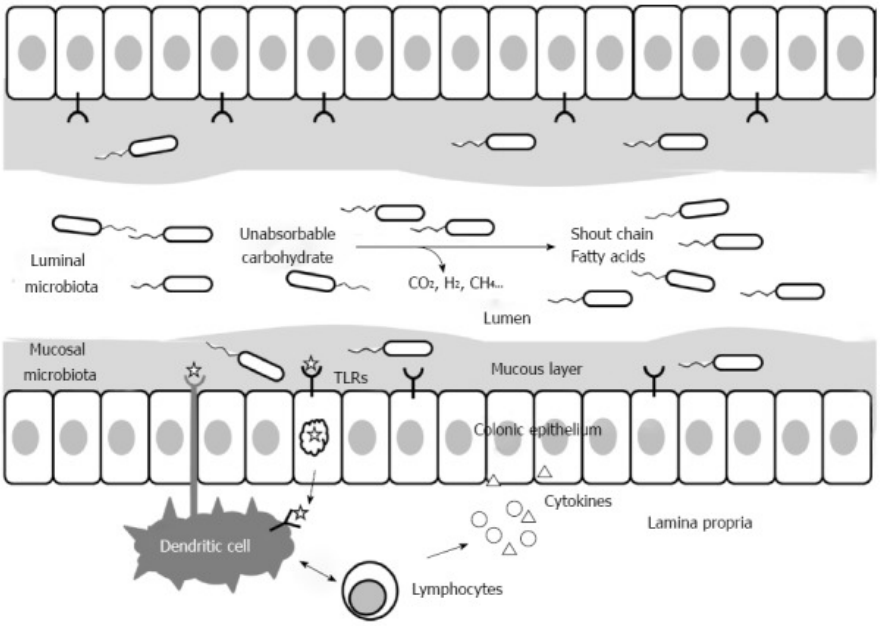


Figura 2. Microbiota intestinal luminal y mucosa y su papel en la homeostasis intestinal. (Hong SN, Rhee PL. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. World J Gastroenterol. 2014;20:2470-2481).

La microbiota intestinal luminal constituye la mayoría de los microorganimos allí alojados, y juega un importante papel en la aparición de determinados síntomas, como flatulencia e hinchazón, debido a la fermentación de los hidratos de carbono y la consiguiente formación de gas.

Se considera que la microbiota intestinal podría estar involucrada en la patogenia del SII. Datos de los estudios procedentes del *Proyecto MetaHit* nos habla de cambios que pueden ser importantes en el SII. Se ha puesto de manifiesto un incremento de dos veces de la relación *firmicutes/bacterioidetes* y una menos cantidad de *lactobacillus* y *bifidobacterium*. Igualmente se ha comunicado la posible implicación del *Methanobrevibacter smithii* del dominio de las *Arqueas*, en el caso del SII con predominio de estreñimiento.

Tras las nuevas adquisiciones, sobre todo en el conocimiento del papel de la microbiota en la homeostasis intestinal y el papel jugado de la activación inmunitaria, en la actualidad se propone tener muy presente

en la fisiopatología del SII: 1) que es mejor hablar de eje microbiota-intestino-cerebro, 2) que es posible hablar de una disbiosis ya que existen cambios cuantitativos y cualitativos de la microbiota, 3) que existe una activación de la inmunidad mucosa e inflamación, 4) que hay una alteración de la motilidad y permeabilidad de la mucosa y de la barrera epitelial, y 5) que existen alteraciones sensoriales-motoras por la microbiota intestinal.

HORIZONTES TERAPÉUTICOS

El tratamiento clásico, aún vigente, se estructuraba en relación a la dieta, los antiespasmódicos, los antidiarreicos, laxantes, formadores de volumen y psicofármacos. Hoy sin embargo, además de todo ello se consideran otras posibilidades, unas hechas realidad y otras en fase de estudio e investigación.

Los *fármacos dirigidos a los receptores* han sido motivo de mucho interés de los investigadores. Tras las expectativas no cumplidas por parte del alosetrón y tegaserod, han ido apareciendo otros con mayor o menor rendimiento terapéutico, pero con problemas de efectos adversos. Los *antagonistas 5-HT$_3$* están representados, además de por el alosetrón, por el cilansetrón y el ramosetrón. De ellos el ramosetrón pudiera ser un buen fármaco como lo demuestras diversos estudios. Uno de ellos estudió 147 pacientes (5 mg/día de ramosetrón) con SII con diarrea frente a 149 casos que recibieron placebo. El aumento de la consistencia de las heces al primer mes estuvo presente en el 50 % de los casos que tomaron el fármaco y tan solo en el 20 % de los que tomaron un placebo[24]. En general se ha comunicado que este tipo de fármacos tiene diversos efectos secundarios, fundamentalmente el estreñimiento y otro más grave como es la colitis isquémica. Otro grupo de fármacos son los *agonistas 5-HT$_4$*. Entre ellos además del tegaserod, sobresalen el prucalopride, renzapride y naronapride. Estos fármacos presentan efectos secundarios, alguno de ellos graves, fundamentalmente cardiovasculares.

Entre los *activadores de los canales de cloro* destacan la lubiprostona y el linaclotide. Son fármacos mejor tolerados aunque presentan tam-

[24] Fakudo S, Ida M, Akiho H, Nakashima Y, Matsueda K. Effect of ramosetron on stool consistency in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:953-959.

bién efectos secundarios tales como náuseas, dolor abdominal, incluso diarrea severa en algunos casos. El linaclotide ya está comercializado y en general los estudios avalan sus beneficios. Un estudio amplio frente a placebo nos muestra claras mejorías respecto al alivio del dolor, mejora del ritmo intestinal, alivio general de síntomas, y buena satisfacción por parte del paciente en la mayoría de los casos[25]. Un metaanálisis de varios estudios[26] ha puesto de manifiesto, sin embargo, que los efectos secundarios alcanzan cifran altas, hasta del 19,7 %, lo que aconseja seleccionar mucho los pacientes y suprimir la medicación cuando aparezcan.

Los antibióticos han sido utilizado desde hace muchos años. Algunos de ellos, como la neomicina, claritromicina y metronidazol, se han usado con resultados diversos aunque han sido abandonados por sus efectos adversos y la aparición de resistencias. Sin embargo otro antibiótico, la rifaximina, se ha utilizado con mayor beneficio y sin riesgos. Una aportación esencial[27] sobre ello demuestra que la administración de 1.200 mg de rifaximina frente a placebo es muy superior a lo largo de 10 días de tratamiento mantenido. Un análisis sobre 1.260 pacientes tratados con este antibiótico demostró a los 15 días un alivio de la hinchazón y dolor abdominal es significativo, al igual que la mejoría manifiesta de la deposiciones sueltas o acuosas[28]. Un estudio metaanalítico realizado en 2012 confirmó los beneficios derivados de su administración[29].

Igualmente se han comunicados beneficios clínicos con la administración de *prebióticos* y *probióticos*. Los prebióticos, considerados comúnmente como alimentos que estimulan el crecimiento y actividad de una o varias especies de las bacterias que habitan en el colon, pueden ser de interés. Ejemplo de ellos son los galactosacáridos los cuales estimulan claramente el crecimiento de las bifidobacterias[30]. Los probióticos

[25] Lacy BE, Lembo AJ, Macdougall JE, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, Johnston JM. Responders vs clinical response: a critical analysis of data from linaclotide phase 3 clinical trials in IBS-C. Neurogastroenterol Motil. 2014;26:326-333.

[26] Shah E, Pimentel M. Evaluating the functional net value of pharmacologic agents in treating irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:973-983.

[27] Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2009;18:349-358.

[28] Pimentel M, Lembo A, Chey WD, Zakko S, Ringel Y, Yu J, Mareya SM, Shaw AL, Bortey E, Forbes WP; TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. 2011;364:22-32.

[29] Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. Amer J Gastroenterol. 2012;107:28-35.

[30] Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a

son beneficiosos y no siempre utilizados. Son alimentos con microorganismos vivos y sus efectos en el SII son muy específicos de especie, género y cepa. Algunas especies y cepas pueden mejorar los síntomas (hinchazón o flatulencia). Entre ellos hay que considerar *streptococcus*, *lactobacillus*, *bifidobacterium*, *E. coli - Nisle1917*, o levaduras tales como *saccharomyces boulardii*. Los más utilizados son *lactobacillus plantarum 299v* , *lactobacillus rhamnosus LGG*, *lactobacillus Reuter*, *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus casei*, *bifidobacterium infantis*, *lactis* o *brevis*[31]. Estudios metaanalíticos han puesto de manifiesto el claro beneficio de los probióticos en el SII[32, 33]. De ellos *bifidobacterium brevis*, *bifidobacterium longum* y *bifidobacterium acidophilus* son más efectivos para el dolor, *bifidobacterium brevis*, *infantis* y *lactobacillus casei* y *plantarum* lo son para la distensión abdominal, y *bifidobacterium brevis, infantis, longum, lactobacillus casei, plantarum, acidophilus, bulgaricus, streptococcus salivarius, thermophilus* para la flatulencia.

Señalemos finalmente, a modo de conclusión, que numerosas publicaciones han confirmado su efecto en SII, aunque existen todavía pocos estudios controlados y que hay grandes variaciones en el diseño de ellos. Se ha puesto en marcha un Grupo de Trabajo de la FAO/OMS para elaborar directrices para la evaluación de los probióticos, tanto en lo referente a evaluación toxicológica como de seguridad. Por otra parte debemos conocer que no todos los probióticos han demostrado ser igual de eficaces, aunque *lactobacillus* y *bifidobacterium* son seguros y eficaces. Por otra parte su uso se incluye ya en las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento del SII.

Una nueva opción aparece en el horizonte terapéutico aunque es pronto para hablar de ello con mayor profundidad. Conocido el papel de la microbiota en la génesis y mantenimiento de los síntomas en el SII es a considerar que aquello que contribuya a su normalización puede tener efectos beneficiosos (figura 3).

---

trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:508-518.

[31] Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2013;19:5973-5980.

[32] Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, Quigley EM..The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut. 2010;59:325-332.

[33] Ortiz-Lucas M, Tobías A, Saz P, Sebastián JJ. Effect of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: A bring up to date meta-analysis. Rev Esp Enferm Dig. 2013;105:19-36.

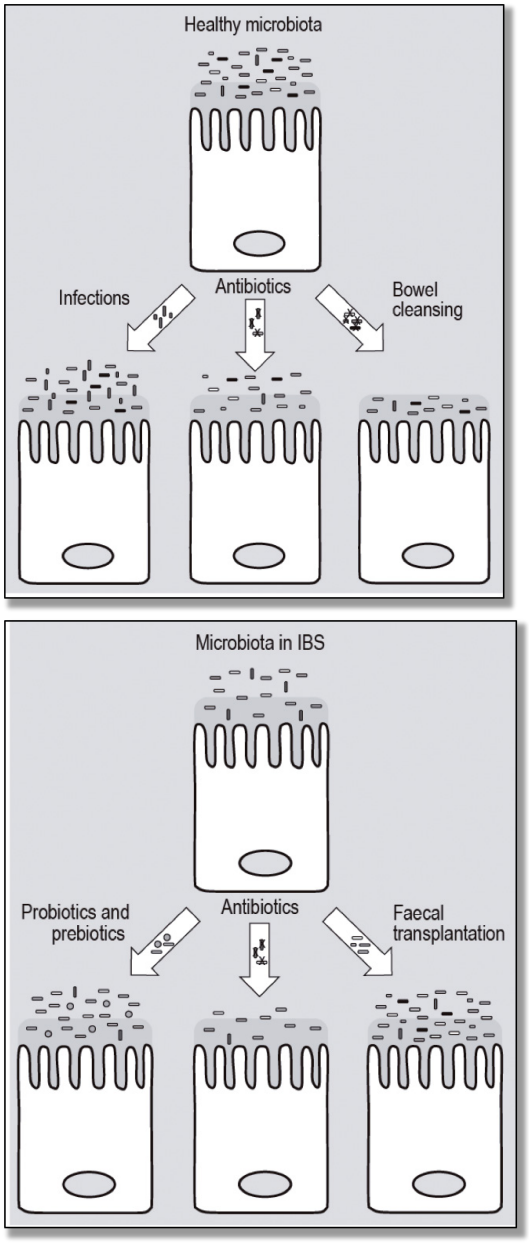


Figura 3. Microbiota en el individuo normal y síndrome de intestino irritable (König J, Brummer RJ. Alteration of the intestinal microbiota as a cause of and a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome. Benef Microbes. 2014;5;247-261).

Esta opción terapéutica pasaría por la realización de un trasplante de microbiota fecal. El objetivo es la introducción de una comunidad compleja y estable de microorganimos intestinales para la reparación o reemplazo de la microbiota nativa. En el caso de las enfermedades digestivas está hoy muy aceptada su indicación en la infección por *Clostridium difficile* en la que se llega a obtener éxito en 94% de los casos. Comienza igualmente a existir alguna experiencia en la enfermedad inflamatoria intestinal y ya comienzan los proyectos en el SII. El potencial del trasplante de microbiota fecal es enorme y no solo en esta enfermedades sino en otras muchas, como obesidad, diabetes tipo II, púrpura, autismo, depresión, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, quimioterapia o radiación, etc [34, 35, 36, 37, 38].

CONCLUSIONES

1. Infecciones, antibióticos y limpieza intestinal puede afectar a la microbiota.
2. En el 84 % de los pacientes con SII existe sobrecrecimiento bacteriano intestinal.
3. Existe una disbiosis intestinal asociada al SII.
4. Una mejor comprensión de las interacciones huésped-microbiota es importante para conocer su patogenia y permitir la modulación terapéutica de la microbiota.
5. Las interacciones entre la microbiota, los sistemas inmune y el sistema nervioso entérico no son todavía bien entendidas.
6. Los estudios más recientes alientan a profundizar en los beneficios de los probióticos y ciertos antibióticos.

---

[34] Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:1003-1032.

[35] Cammarota G, Ianiro G, Bibbò S, Gasbarrini A. Gut microbiota modulation: probiotics, antibiotics or fecal microbiota transplantation?. Intern Emerg Med. 2014;9:365-373.

[36] Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal microbiota transplantation: a new standard treatment option for Clostridium difficile infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11:447-449.

[37] Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. Gastroenterology. 2013;145:946-953.

[38] Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29:79-84.

7. Los nuevos fármacos diseñados contra el dolor son eficaces pero con efectos secundarios.
8. El tratamiento con rifaximina puede ser una alternativa en pacientes rebeldes.
9. Los prebióticos y los probióticos son recomendables en los pacientes con SII.
10. La modificación de la microbiota mediante el trasplante fecal puede convertirse en un futuro en una opción terapéutica.

INTERVENCIÓNES

Prof. Seoane Prado

El muy interesante y actual contenido de su presentación, tan clara y didáctica como es habitual, comprende dos aspectos que sugieren sendas preguntas. En primer lugar, respecto a los probióticos, ¿puede probarse su capacidad de recolonización como microbiota intestinal cuando los datos parecen indicar que no llegan vivos al tracto intestinal? ¿Cabría alguna posibilidad de mejora «galénica» en este sentido, protegiéndolos del agresivo medio digestivo? En cuanto al transplante de heces, que abre importantes opciones terapéuticas, ¿resulta duradero su efecto o el medio intestinal del receptor, su «idisoncrasia genética y fisiológica» domina sobre la nueva microbiota implantada y retorna a la población de microorganismos que le era propia, anulando así el posible beneficio a largo plazo?»

Prof. López-Ibor

Hemos oído una conferencia extraordinariamente interesante y sugestiva sobre lo que son los nuevos enfoques de la medicina. Lo que resulta curioso e interesante es que al estudiar a fondo una enfermedad relativamente frecuente como el síndrome del intestino irritable, se abre de pronto un mundo nuevo en el cual las fronteras entre las disciplinas científicas tradicionales como pueden ser la endocrinología, la inmunología o la propia psiquiatría, desaparecen. Hoy sabemos que los funcionamientos de los sistemas biológicos se estructuran en redes que es lo que promueve la llamada *Network medicine* y estas redes tienen lugar en

diferentes niveles, empezando por el genoma, siguiendo por el llamado interactoma, en el cual miles de moléculas reaccionan entre sí, como estructuras proteicas y receptores para mantener un equilibrio adaptativo que se altera en la enfermedad. Son, insisto, procesos comunes a muchas enfermedades que por lo tanto se agrupan en una red, el diseasoma, en el cual las relaciones entre sus componentes están regídos por su naturaleza de nodos de distinta magnitud. En todo este proceso, y tal como ha expresado el Prof. Díaz-Rubio, ya hasta los límites de la biología tradicional desaparecen, podríamos preguntarnos si alguna de las sustancias que ha mencionado es intra o extracelular, pertenece al intestino o al microbioma.

Prof. Piédrola Angulo

En primer lugar felicitar al profesor Díaz Rubio por su interesante y bien documentada exposición sobre la microbiota intestinal humana y el moderno descubrimiento de su relación con el síndrome del intestino irritable. Ya el padre de la Microbiología Luis Pasteur, describió el importante papel de lo que entonces se llamaba flora intestinal, pues a las bacterias se las consideraba como vegetales aclorofílicos.

De todos los datos que ha citado, quisiera preguntarle sobre su parecer sobre los probióticos. Es claro que las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium longum* juegan un papel importante en la microbiota intestinal, máxime cuando los primeros son los primeros en colonizar el intestino del neonato a partir de la leche materna. Su llegada, vivos, al intestino para el tratamiento de las disfunciones de la microbiota es debatido, pero su acción beneficiosa hoy ya no es discutible.

Repito mi felicitación, y considero como usted ha dicho, que el papel de la microbiota humana es mucho mayor del que hasta ahora se consideraba.

Prof. Martínez-Fornés

Felicito al Prof. Díaz-Rubio por su Conferencia llena de enseñanzas y sugerencias, que nos han cambiado no sólo el concepto del síndrome de intestino irritable sino también algunos conceptos de la biología general como un todo armónico y complejo.

No pocos pacientes —especialmente mujeres— con síndrome de intestino irritable con predominio de la diarrea sobre el estreñimiento insistían que la leche derivados les empeoraba la diarrea.

Ante lo cual les aconsejé que suprimiesen la lactosa tanto en la leche, como en el queso y repostería.

Muchas de ellas mejoraron notablemente de la diarrea y también —aunque menos— del resto de la sintomatología digestiva.

Mi pregunta es:

— la lactosa ¿interviene en la etiopatogenia del intestino irritable?

— ¿intervendrá la psicoterapia que significa que la familia la mime más y se preocupe por adquirir productos sin lactosa?

— ¿Será simplemente la coincidencia estadística de dos procesos patológicos frecuentes?

Muchas Gracias.

Prof. Blázquez Fernández

Enhorabuena por la excelente conferencia que acaba de pronunciar, en la que con un alto rigor y contenido científico nos ha expuesto los nuevos avances sobre el intestino irritable. Asimismo su charla ha estado llena de sugerencias e interrogantes cara al futuro, que han estimulado mi curiosidad sobre algunos de los temas planteados.

Actualmente podemos afirmar que nuestro organismo contiene tres tipos de genomas. Uno el nuclear, propio de nuestra especie. Otro el mitocondrial, que de alguna forma recuerda la transformación de las células procariotas en las eucariotas, como uno de los puntos sobresalientes de la evolución celular. Y un tercero presente en la microbiota, que existen dentro de nuestro intestino. Desde estos tres sistemas se pueden liberar mensajeros químicos implicados en distintas funciones en nuestro organismo, las cuales cuando se alteran darían lugar a diferentes entidades nosológicas. En este contexto me gustaría conocer su opinión acerca del papel que los ARNs de interferencia u otras biomoléculas liberadas desde la microbiota podrían tener en la génesis y/o mantenimiento del intestino irritable.

También me gustaría conocer si los neuropéptidos presentes en cerebro e intestino juegan un papel importante en las manifestaciones del intestino irritable.

Finalmente quiero expresarle de nuevo mis felicitaciones por su excelente trabajo.

Prof. Vidart Aragón

Me permito felicitar como el resto de los Sres Académicos al Prof. Diaz Rubio por su excelente y magnífica conferencia que nos abre nuevos horizontes en todas las especialidades, con el reconocimiento de nuestro microbioma como huella biológica individual.

Hace unos meses,en el Congreso de la Sociedad Española de Patología Cervical y Colposcopia, tuve la oportunidad de coordinar una Mesa Redonda, el que salió el tema del microbioma y más concretamente de la microbiota vaginal.

Quedó constancia de que la microbiota vaginal cambia durante la gestación haciedo que el feto, durante el parto adquiera estos microorganismos (el Lactobacillus johnsonii entre ellos) que produciendo enzimas digestivos le ayudaran a digerir la leche materna.

En la vagina en la mujer sexualmente madura, existe una microbiota cuya alteración da lugar a alteraciones. Dentro de las vulvovaginitis, se incluye la vaginosis bacteriana que no es realmente una infección como se creyó en un principio (vaginitis por hemophilus influenciae, infección por gardnerela etc) sino es realmente una modiicación del ecosistema vaginal, de su microbiota en el que se obserba un disminución de los lactobacilos de Doderlein y un aumento de gardnerellas mobiluncus y anaerobios.Solo se trata en pacientes sintomáticas(prurito,olor muy desagradable, secrecion serosa) gestantes (pueden dar lugar a infecciones amnióticas, partos pretérminos,etc.) y en pacientes que van a ser intervenidas quirurgicamente. Se trata con metronidazol,posiblemente por su efecto sobre anaerobios, a pesar de no ser una atentica vaginitis .

No me queda mas que reiterar mi mas efusiva felicitación al Prf. Díaz Rubio y agradecerle traer a esta Institución un tema tan actual e importante.

Prof. Campos

Intervengo en esta sesión para felicitar al Profesor Díaz Rubio por la excelente presentación que nos ha regalado esta tarde y por hacernos

participes de las nuevas orientaciones etiopatogénicas en relación con el Síndrome del Intestino Irritable. Es especialmente significativa el dato sobre la relación existente entre el desarrollo del mismo y la microbiota intestinal ya que como nos ha indicado el 80% de los pacientes presenta sobrecrecimiento bacteriano intestinal.

Mi pregunta es si se ha abordado en la investigación de este síndrome la situación del sistema GALT, esto es del sistema inmunológico del tubo digestivo que está representado fundamentalmente en el intestino por las placas de Peyer y en el que se han descrito, entre otras, la célula M y su importante papel en la captación de antígenos procedentes de la vía digestiva para su traslación al sistema inmunitario. Desconozco el asunto y me gustaría saber si existe alguna línea de investigación abierta en tal sentido respecto al Síndrome del Intestino Irritable. Muchas gracias de nuevo y enhorabuena por su presentación

ENVEJECIMIENTO, SALUD Y SOCIEDAD: RETOS PARA EL PRÓXIMO DECENIO

AGING, HEALTH AND SOCIETY: CHALLENGES FOR NEXT DECADE

Por el Excmo. Sr. D. JOSÉ MANUEL RIBERA CASADO

Académico de Número

Resumen

El autor reflexiona acerca de los principales retos que plantea el fenómeno del envejecimiento de la sociedad en nuestro país a lo largo de los próximos años. Para ello establece cuatro apartados. En el primero aborda el hecho demográfico. La esperanza de vida sigue subiendo y con ella el número de personas mayores. Hacen falta políticas y actitudes que facilitan hacer realidad la consigna de Naciones Unidas en pro de un «envejecimiento activo». Ello obliga a superar retos individuales y colectivos que comprometen a la propia persona y al conjunto de la sociedad. El segundo apartado aborda los retos en materia de salud centrados sobre todo en el aumento de la cronicidad y de la dependencia. La prevención, la provisión de recursos y la búsqueda de políticas basadas en la eficiencia se plantean como puntos clave. En un tercer lugar se refiere a los retos sociales y de equidad lo que supone luchar contra cualquier forma de discriminación por edad, redistribuir recursos y facilitar formación a las personas implicadas en este tipo de atención. Por último, dentro de los retos administrativos, insiste en buscar programas que unan los planos sanitario y social, así como en la necesidad de políticas formativas orientadas hacia los profesionales y educativas dirigidas al conjunto de la sociedad.

Abstract

Main challenges that may appear in our country along next decade related with the aging process are discussed. First of these challenges must take into account demography changes. Absolute number and rates of elderly people increases permanently and it will be so in the next future. To assume the UN slogan «active aging» could be a positive attitude, and in this way both, each individual and social collectives, must be involved. In relation with health challenges, chronic disease and disability are the two most important problems.

Prevention and permanent searching attitude of efficient political health answers are two essential pillars. Challenges on the social field must be focussed on ageism. The main objective must be to fight against any form of age discrimination (ageism). Beside that educational policies oriented over professionals and citizens. Last group of challenges concerns to managers and politicians and must be focussed on the look for resources and educational promotion.

El día 1 de diciembre se celebra en todo el mundo el «Día Internacional de las personas mayores» según acuerdo de la Asamblea General de Naciones Unidas (UN) de 14 de diciembre de 1990. Es un buen momento para llevar a cabo, en el marco de esta Academia, algunas reflexiones sobre lo que pueden ser los principales retos con los que se puede encontrar la sociedad en los próximos años en relación con el fenómeno del envejecimiento, y de manera más específica en aquellos apartados más relacionados con la salud de la población de más edad.

El grupo de trabajo de Naciones Unidas (UN) sobre envejecimiento recordaba en agosto de 2013 tres cuestiones muy importantes. Que las personas mayores siguen teniendo una visibilidad muy escasa. Que los mecanismos para garantizar el pleno disfrute de sus derechos civiles, políticos, sociales, económicos y culturales son insuficientes e inadecuados. Y, por último, que hay que elaborar un nuevo contrato social que responda a una mayor protección de los derechos de las personas mayores (1).

A la hora de preparar esta conferencia he decidido, en un ejercicio especulativo elegir como campos de mayor interés para el próximo decenio los siguientes: a) el reto demográfico (y a partir de ahí sentar las bases para un envejecimiento activo), b) el reto de salud (insistiendo en las cuestiones relacionadas con la prevención y la cronicidad), c) los retos sociales, sobre todo los que tienen que ver con la discriminación por edad y la dignidad de la persona mayor, y d) los retos organizativos. Evidentemente, las posibilidades de análisis van mucho más allá y abarcan un panorama potencialmente bastante más extenso. Incluso por razones de tiempo pasaré de manera muy esquemática sobre los cuatro puntos seleccionados.

1.- EL RETO DEMOGRÁFICO

Se trata de un apartado que ofrece poco margen para la discusión**.** Sin entrar en demasiadas cifras o en otros detalles bien conocidos baste recordar que dentro de diez años habrá en España más personas mayo-

res tanto en números absolutos como relativos, que gozarán, previsiblemente, de mejores condiciones físicas, mentales y culturales y que ello obligará-obliga ya- a replantearse cuestiones tales como su rol en la sociedad desde cualquier perspectiva que se contemple o cuestiones mucho más específicas como puede ser la edad de jubilación. En ese contexto, evidentemente, habrá que asumir el reto de lo que UN califica como «Envejecimiento activo», algo de lo que se habla más adelante.

La demografía deja pocas dudas. En estos momentos 8 millones de españoles tienen más de 65 años, lo que representa el 17-18% del total de la población. Hay más viejos que niños. Y nuestra esperanza de vida está al alza, es superior a los 80 años, y se encuentra entre las más altas del mundo, especialmente en el caso de las mujeres. De acuerdo con algunos expertos los nacidos ahora en países desarrollados tienen grandes posibilidades de llegar a centenarios. Lo serán, además, con mejores sistemas de salud. También con menos incapacidades y con menos limitaciones funcionales (2).

Conseguir hacer realidad el «Envejecimiento activo», lema de la Unión Europea para el año 2012, conlleva un esfuerzo ingente para personas e instituciones. Sobre todo para los propios protagonistas. Representa superar todas las limitaciones que acompañan a la edad, pero, también, muchas inercias negativas y una larga lista de retos sociales en forma de obstáculos objetivos. Obliga a adaptarse a situaciones y entornos muy distintos de los previos. Sin embargo, es necesario y claramente positivo ayudar y contribuir entre todos a hacerlo posible, por mucho que generalizar el hábito de un envejecimiento activo implique un cambio de mentalidad y de actitudes por parte del individuo y por parte de la sociedad.

He intentado agrupar el conjunto de los retos que deben ser superados para poder hacer realidad eso de envejecer activamente en cinco grandes apartados. Los enunciaré, dejando para otro momento una discusión detallada de los mismos. En primer lugar hay que sobreponerse a las pérdidas derivadas —y vinculadas— al proceso de envejecer y al aumento de la vulnerabilidad que ello lleva consigo. No es este el momento de entrar en detalles en un punto que, por otra parte, resulta bastante obvio. Son limitaciones de carácter intrínseco, van asociadas a la propia evolución vital del individuo, y se derivan de los cambios fisiológicos, patológicos y asociados al ambiente en el que se ha desarrollado la vida anterior, así como a los hábitos de vida experimentados por el organismo durante el proceso de envejecer.

En segundo lugar hay que superar lo que cabría denominar como «inercias negativas sobrevenidas». También tienen un carácter intrínseco vinculado a la personalidad del individuo y se manifiestan a través de situaciones como la tentación de abandono y de dejarse ir una vez que se considera cumplida la época más exigente de la vida y se ha alcanzado la edad jubilar.

El tercer punto tiene que ver con la necesidad de asumir situaciones nuevas una vez llegado el momento de la jubilación. Se trata de algo absolutamente necesario, que viene impuesto por la propia edad, que aparece muy vinculado a los cambios de vida que exige el hecho de pasar a ser jubilado y para cuya superación se hace necesario vencer las resistencias que he calificado como intrínsecas en los dos apartados anteriores así como una serie de condicionantes extrínsecos, ajenos a la persona. Entre estos aparecería la obligación de asumir nuevas actividades una vez dejadas las que podríamos llamar obligaciones laborales, la reubicación en el entorno familiar más inmediato tras la marcha de los hijos, las funciones derivadas de la nueva condición de abuelos, o el encaje de las eventuales pérdidas que suelen irse produciendo a estas edades entre los amigos o en el mismo marco de la familia.

El cuarto y el quinto reto vienen condicionados directamente desde fuera por factores extrínsecos que también hay que superar pero en los que la sociedad y específicamente el entorno de la persona mayor juegan un papel decisivo. Lo que llamo cuarto reto estriba, a mi juicio, en la superación de un medio externo que con gran frecuencia se convierte en más o menos hostil —mucho en bastantes casos— y que suele guardar relación con lo que ha sido el ámbito laboral previo. Tras la despedida de rigor, con o sin homenaje, para nada es excepcional encontrarse con rechazos, malas caras, desprecios, venganzas de agravios más o menos reales o supuestos, a veces desconocidos por el interesado, manifestaciones de desagrado etc.

El último capítulo que se hace necesario superar en esta carrera de obstáculos tiene que ver con las trabas administrativas de todo tipo con las que se encuentra la persona cuando alcanza una edad avanzada. Muchos de estos obstáculos son de índole económica, el sueldo se reduce la convertirse en pensión y, sin embargo, las cargas monetarias suelen aumentar en forma de copagos sanitarios o por la necesidad de facilitar apoyos monetarios a hijos o nietos en paro, etc. Añádase la imposibilidad de enganche laboral remunerado de cualquier tipo, las dificultades formales para el ejercicio del voluntariado, los recortes en las prestaciones sociales y cosas parecidas para entender mejor el grado de entusiasmo

–a veces de heroísmo– que debe aportar el protagonista para asumir el esfuerzo de envejecer activamente.

En definitiva la teoría es fácil. La práctica no lo es tanto. En nuestro propio medio existen muchas declaraciones, propuestas **y** recomendaciones a las que poder recurrir para recoger y aplicar ideas en orden a envejecer activamente: Entre ellas el Libro blanco del Envejecimiento Activo del Ministerio de Sanidad (3) y otros muchos documentos como el manifiesto para una política de Envejecimiento Activo (Fundación Pilares, Asociación Mayores Madrid XXI), las 10 propuestas para la participación y liderazgo de las personas mayores en la sociedad (diferentes entidades), la Declaración de la Comisión Europea a este respecto, e incluso el aún no nato, pero ya discutido y en fase de borrador Estatuto del Mayor promovido desde el MSSSI a través del IMSERSO.

Con o sin documentos específicos, algunos de los mensajes fundamentales que deben guiar cualquier política en este terreno pienso que deberían ser los siguientes: a) tener claro que envejecer activamente no es sólo, aunque también lo sea, buscar formas de actividad centradas en entretenimientos, cuando no otras que en cierta manera priman la pasividad (turismo social, termalismo, …), b) implica que el mayor pueda seguir participando en la sociedad, luchando para que a cualquier edad se siga contribuyendo a eso que llamamos el «bien común», c) tomar conciencia de que el esfuerzo debe ser compartido, algo asumido con naturalidad tanto por los afectados como por el conjunto de la sociedad, d) Saber que es algo que compromete a la sociedad en su conjunto y a todas las administraciones, y, por último e) ser plenamente conscientes que haciéndolo así se beneficia al interesado y al conjunto de la sociedad

2.- EL RETO DE LA SALUD

Habría que utilizar el plural: los retos. En todo caso como puntos de partida fundamentales podemos resumir los siguientes principios: a) en el próximo decenio, en paralelo a la esperanza de vida, aumentarán llamativamente los procesos crónicos y, asociado a ellos, las situaciones de dependencia, b) también lo hará la patología derivada de la contaminación medioambiental (enfermedad cardiovascular, cáncer, patología respiratoria, alteraciones en la piel,…), c) aumentarán, igualmente, las complicaciones derivadas de los grandes síndromes geriátricos (caídas, inmovilidad, depresión, situaciones de fragilidad, etc.), y d) habrá mucha

más patología derivada de las situaciones de soledad. La consecuencia más importante es que será absolutamente preciso establecer estrategias de prevención a todos los niveles.

La importancia de la salud en las edades avanzadas alcanza el rango de primer problema. Todas las encuestas realizadas a las personas con más de 65 años muestran que la salud es, con diferencia, su preocupación principal, y el factor determinante más acusado para su calidad de vida. El estado de salud subjetivo de las personas mayores en España es básicamente satisfactorio. Según la Encuesta Nacional de Salud —y son datos que se repiten encuesta tras encuesta en las sucesivas ediciones de la misma—, así como en otros estudios similares, entre el 40 y el 60% de nuestros conciudadanos con más de 65 años afirman encontrarse bien o muy bien, mientras que sólo el 20-30% dicen estar mal o muy mal. Estas tasas se modifican a peor según aumenta la edad y ofrecen siempre mayor proporción de respuestas negativas en el caso de las mujeres.

Sin embargo, desde un punto de vista de lo que cabría llamar la salud objetiva el panorama es bastante peor. Se sabe que tienen problemas cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial, el 70-80% de los mayores de 65 años. Problemas osteoarticulares del 50 al 60%. Enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica afectan a alrededor del 25%. Pérdidas sensoriales que requieren corrección las padecen más del 90%, limitaciones funcionales para las actividades de la vida diaria (AVDs) del 25 al 30%, y así sucesivamente.

Los cambios asociados al envejecimiento facilitan un aumento en el número de procesos edad-dependientes, agudos y, sobre todo, crónicos. También facilitan la aparición de situaciones de dependencia y las presentaciones atípicas de las enfermedades. Determinan un peor pronóstico y la necesidad de mayor apoyo social. Los principales procesos crónicos generadores de situaciones de dependencia son los siguientes: las deficiencias sensoriales, la patología cardiovascular, la patología osteoarticular, la neurodegenerativa y los síndromes geriátricos.

La cronicidad plantea problemas de muy diversos tipos Problemas de costes para el sistema a través de múltiples mecanismos. Necesidad de pagar más pensiones, mayor gasto en salud y en servicios sociales, estancias hospitalarias inadecuadas, aumento en el consumo de fármacos con mala adherencia a los mismos, necesidad de cuidados por parte de terceras personas, etc.

Pero la cronicidad plantea, sobre todo, un problema humano a la persona que la padece. Un problema que afecta a su calidad de vida, que

le genera dependencias varias, que incrementa sus gastos individuales, limita sus expectativas de todo tipo y que, con frecuencia, conduce al abandono y a la marginación social.

Las estrategias de prevención en el plano individual deben tomar en consideración que deberán actuar sobre las causas y que estas están muy condicionadas por los factores que determinan el envejecimiento. A este respecto hay dos ideas que se deben tener muy claras. En prevención cuanto antes se empiece mejor, pero también saber que ninguna edad supone un tope para este tipo de medidas. Hay que actuar sobre las llamadas causas primarias, el paso del tiempo o lo que llamamos cambios fisiológicos, aunque en este terreno las posibilidades de éxito a día de hoy sean bastante limitadas. Pero también —y sobre todo— hay que actuar sobre las causas secundaras. Prevenir enfermedades y sus secuelas de enfermedades, reducir riesgos quirúrgicos y de accidentes y muy especialmente incidir sobre el tipo de vida (alimentación, actividad física, hábitos tóxicos), lo que incluye actuar en positivo sobre el ambiente y sobre los llamados factores de riesgo.

Más difícil es el manejo de una situación ya establecida como la que plantean los problemas de cronicidad. Se trata de estrategias complicadas acerca de las cuales existe mala información, poca sensibilización social, una oferta de recursos muy escasa y pocas personas en forma de apoyos externos (esencialmente cuidadores) dedicadas a este fin, con el agravante de que éstas suelen estar mal preparadas para llevar a cabo su función.

Existen numerosos estudios y publicaciones en forma de guías o protocolos para afrontar situaciones concretas. Así en 2008 en el MSSSI podían encontrarse planes específicos, elaborados por lo general por expertos del ministerio junto con otros propuestos por las sociedades científicas correspondientes, al menos sobre las siguientes materias: cáncer, cardiopatía isquémica, ictus, diabetes mellitus tipo-2, salud mental, cuidados paliativos, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) y enfermedades raras. También era posible encontrar recomendaciones oficiales sobre unidades de pacientes pluripatológicos y unidades de tratamiento del dolor. Todo formaba parte del llamado «Plan de calidad», aprobado ese mismo año (4). Junto a ello numerosas CCAA tienen por su parte planes más o menos equivalentes elaborados en los últimos años.

Acerca de la dificultad que supone identificar este tipo de pacientes puede dar idea la definición que establece el propio Ministerio. Define como paciente crónico complejo a «aquel que presenta mayor complejidad en su manejo al presentar necesidades cambiantes que obligan a re-

valorizaciones continuas que hacen necesaria la utilización ordenada de diversos niveles asistenciales y en algunos casos de servicios sanitarios y sociales» (5). Casi nada como definición, redundancia, confusión y ausencia de claridad. Otros organismos también se han ocupado de sugerir sus propias estrategias (6).

Más aún. Según el documento ministerial las estrategias contra la cronicidad «… no se focalizan en enfermedades concretas, sino que tienen en consideración todas las condiciones de salud y las limitaciones en la actividad de carácter crónico. Pretenden avanzar en la disminución de las desigualdades de salud abordando sus determinantes sociales …». Los mismos comentarios.

Un Informe Europeo de Salud del año 2012 promovido por la Organización Mundial de la salud (OMS) señala que los factores medioambientales pueden ser responsables del 13-20% de la aparición de enfermedades en Europa. En este sentido los principales problemas serían la contaminación ambiental (los motores), las condiciones del hogar, el entorno de trabajo, el pobre acceso a los servicios sanitarios e higiénicos y las temperaturas extremas (7). El tema de la dependencia, muy ligado a todo lo relacionado con la cronicidad es también un problema de salud, aunque se nos haya presentado como un problema únicamente social, pero por razones de tiempo no tiene cabida en esta conferencia (8-9).

Objetivos específicos en esta materia serán los de sensibilizar y educar a la población, no discriminar por edad en materia de salud, planificar de forma adecuada y, obviamente, aportar recursos. En este sentido conviene recordar que España con un 7.2% del PIB dedicado a gastos derivados de la enfermedad se encuentra muy por debajo de la media de la Europa de los 15, cifrada en 8.7% (10).

3.- RETOS SOCIALES Y DE EQUIDAD

Deberemos asumir como algo evidente que con el envejecimiento aumenta la relación y la interdependencia entre los factores sociales y los sanitarios. Ello implica la obligación de establecer políticas combinadas con el fin de mejorar la eficiencia y evitar desigualdades en función de la edad (discriminación), lo que supone una vez más la obligatoriedad de arbitrar y coordinar los recursos.

La oferta teórica de recursos sociales asequibles en nuestro país es amplia en cuanto a su enumeración. Incluye entre otros a las residen-

cias, a los hogares y clubs, las adaptaciones de viviendas, los servicios de ayuda a domicilio, los centros de día, las estancias temporales en residencias, los sistemas de teleasistencia, los sistemas alternativos de alojamiento, determinados servicios institucionales y varios más.

El problema radica en que muchos de ellos son mal conocidos y en que su alcance es bastante escaso. Considerados en su conjunto, de acuerdo con datos del IMSERSO de 2010, el 98% de las personas mayores conoce o ha oído hablar de alguno de ellos, pero es menos de un tercio del colectivo el que ha tenido ocasión de beneficiearse al menos en una ocasión de los mismos (3). Si nos centramos en cada uno de los servicios concretos las cifras son muy pobres. Por ejemplo en el caso de «ayudas a domicilio» la cobertura en 2003 (IMSERSO) alcanzaba al 2.01 de la población, una tasa muy alejada no ya de la de los países nórdicos (Dinamarca 24%) sino también de otros mucho más próximos a nosotros como Francias (6.2%) o el Reino Unido (5.5%) (11). Se trata de algo que no debe extrañar si tenemos en cuenta que la proporción del PIB destinada a protección social en el año 2010 en España era del 25.71%, mientras que la media europea se encontraba en el 30.3% (12) y con el fácil pretexto de la crisis ha seguido a la baja durante todos los años siguientes.

En definitiva y a modo de resumen cabe decir que las prestaciones sociales en España son escasas y pobres en recursos, no son universales, gratuitas, ni «a demanda» como ocurre con las sanitarias, no cubren las 24 horas, existe una ausencia de red única y son muy diferentes según la geografía y las políticas locales. Además, no están coordinadas entre si ni con los servicios sanitarios. Se trata, evidentemente, de un reto que debe ser asumido de forma inmediata y que debe mejorar sustancialmente en el curso del próximo decenio.

Por lo que toca al tema de la discriminación por edad, lo que desde 1969 se introdujo en la literatura de lengua inglesa bajo la denominación de «*ageism*» (13) lo primero que hay que decir es que se trata de una realidad evidente, pero muy mal conocida y asumida no ya sólo por el conjunto de la sociedad, sino, ni siquiera por los propios profesionales o por el colectivo afectado.

Se discrimina en múltiples campos. Se vulnera el principio de autonomía decidiendo por el interesado en cuestiones que van desde la rutina de la vida diaria (alimentación, vestido, uso del tiempo libre, etc.) hasta otras muchas medidas de diversa índole (económicas, en materia de salud, etc.). Existen barreras ciudadanas que no se toman en consideración. Se discrimina también en el campo de la atención sanitaria.

Existe –y es otra forma de discriminación- una gran pobreza de estudios específicos. Igualmente, como se ha señalado, pobreza también de recursos sociales asignados al mayor. La presencia de personas mayores en los órganos de representación social (parlamento, ayuntamientos, etc.) no pasa de ser puramente simbólica (14). El mismo lenguaje resulta tremendamente sectario con dificultades históricas para encontrar la palabra adecuada para denominar al colectivo.

En la práctica médica las manifestaciones de discriminación son muy frecuentes. Aunque se ha mejorado, la edad ha constituido tradicionalmente un criterio a la hora de establecer programas de prevención, cribado o intervención. Existe una gran pobreza (a veces ausencia absoluta) de contenidos geriátricos en el currículo medico. La exclusión de población mayor en los ensayos clínicos de fármacos que van orientados esencialmente a este colectivo ha sido norma hasta ahora. Los retrasos en servicios de urgencia y en las listas de espera afectan sobre todo a la población de más edad. También las dificultades prácticas a la hora de tener acceso a la alta tecnología. La aplicación de todo tipo de protocolos en las diferentes especialidades se lleva a cabo de una manera mucho más laxa. Todo ello sin contar la discriminación indirecta que representa decisiones como la del copago farmacéutico o el intento de cobrar un euro por receta médica.

Nos encontramos, pues, ante uno de los grandes retos que será necesario afrontar en el próximo decenio. Un reto que pasa, una vez más, por sensibilizar al conjunto de la sociedad, por educar mejor a la ciudadanía y a los profesionales, y, también por hacer más participativo al colectivo afectado y animarle para que revindique de forma activa y mantenida todo aquello a lo que tiene derecho.

4.- RETOS ORGANIZATIVOS

Este apartado podría ser muy extenso. Me voy a limitar a apuntar algunos de los principios de actuación que me parecen prioritarios. Una década pasa volando. Quizás el punto clave, como he señalado repetidamente, sea sensibilizar y educar. Junto a ello arbitrar recursos suficientes y mantenerlos en el tiempo. En unos momentos en los que persiste y se utiliza como argumento para la inacción el fantasma de la crisis económica cualquier camino hacia la mejor solución de problemas en el terreno organizativo pasa por la búsqueda de la eficiencia. También

aquí. Dado que se trata de un campo en el que el retraso en los puntos de partida puede calificarse como considerable no debe ser especialmente difícil encontrar soluciones eficientes. En esa misma línea se hace necesario buscar y encontrar sinergias. Por ejemplo, esforzarse por trabajar de manera coordinada y evitar la dispersión, las duplicidades y los malos entendidos entre las esferas sanitaria y social. También facilitar el engarce entre lo público y lo privado cuidando siempre que esta colaboración no se establezca sobre unas bases de parasitismo más o menos enmascarado en detrimento de lo público.

Hay que fomentar todo lo que sea enseñanza y formación adecuada de todos aquellos colectivos, sanitarios o no, involucrados en el tema. En este sentido potenciar la enseñanza de la geriatría en las facultades de medicina se antoja como algo absolutamente prioritario. También establecer programas de formación de cuidadores. Algo parecido puede decirse acerca de la investigación gerontogeriátrica, algo que en los últimos programas marco de la Unión Europea viene considerándose como un área prioritaria.

Aplicar políticas orientadas hacia el individuo, la sociedad y el medio ambiente. Formas imaginativas que permitan hacer accesible al colectivo de más edad el día a día de las innovaciones tecnológicas, de manera que lleguen a convertirse en instrumentos de rutina en su vida diaria. Y, desde luego, prestar una atención específica a cualquier tipo de cuestión medioambiental, incluyendo aquí los problemas de higiene, vivienda y urbanismo orientados hacia la persona mayor. Consideremos como una celebración y como un desafío el mensaje de Naciones Unidas cuando en 2012 nos recuerda que «Las oportunidades que ofrece la transición demográfica son tan amplias como lo es la contribución que puede hacer una población saludable de personas mayores con actividad social y económica» (15).

REFERENCIAS

1.- Declaración del grupo de trabajo de NU sobre envejecimiento (agosto-2013)
2.- CHRISTENSEN, K., DOBLHAMMER, G., VAUPEL, J.W.,- Ageing population: the challenges ahead. Lancet 2009; 374:1196-1208.
3.- IMSERSO.- Libro blanco del Envejecimiento Activo. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Madrid. 2011.
4.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.- Plan de calidad-2008. MSSSI. Madrid. 2008.

5.- MSSSI.- Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el sistema nacional de salud (Estrategia aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 27 de junio del 2012. MSSSI. Madrid. 2012.
6.- Sociedad Española de Directivos de Atención Primaria (SEDAP).- Doce acciones clave para tratar al paciente crónico. http://diariomedico.com/07/Marzo/2013.
7.- Organización Mundial de la Salud.- Informe Europeo de Salud 2012. Ginebra. 2012.
8.- PUGA GONZÁLEZ, MD.,- Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España: previsión al año 2010. Fundación Pfizer. Madrid. 2002. 210 pgs.
9.- RIBERA CASADO, J.M.,- La dependencia: también un problema médico. Actas de la Dependencia 2013; 9:27-40.
10.- Eurostat 2009.
11.- NAVARRO, V., QUIROGA, A.,- La protección social en España 2003; EUROSTAT. Barcelona. 2004.
12.- Eurostat. 2012.
13.- BUTLER, R.,- Age-ism: Another form of Bigotry. Gerontologist 1969; 9:243-246.
14.- «El País» 30.X.05.
15.- Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA). HelpAge International (Nueva York-Londres). 2012.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por por su interesante Conferencia , que resulta crucial en nuestro tiempo. La Demografía aclara todo el proceso, se ha denominado «suicidio *demográfico*» pues ya hay CCAAA donde mueren mas que nacen, como Galicia, Asturias, Cantabria , P.Vasco, Aragón, Castilla-León , Extremadura. A finales del pasado siglo los<15 años eran el 16%, y los >65a el 16%, ahora el 14% en los <14ª y >65años unos 8,3M se aproximan al 20%, Los de >de 50 años son 17 M, >80ª 12%, que se triplicará en 2050,siendo el 3er país mas envejecido con Japón e Italia. Es pues una sociedad *ageista*, viven solos el 21%, tienen enfermedades crónicas un 75%. Las preocupaciones de las personas mayores son el perder autonomía, perder la memoria, tener enfermedades dolorosas , y crónicas.

Los pensionistas son 9,2 M lo que supone un gasto de 131,658M€ con incremento del 3,3%. Se utiliza el *sistema de reparto,* los que trabajan financian a los Pensionistas. Hemos vivido una crisis económica, que ha producido desequilibrios estructurales, nos hemos endeudado en un

96,4% del PIB, los intereses de la Deuda suponen unos 35,480M€, y la ayuda al Desempleo que supone un 24,7%%, y del paro juvenil un 50% unos 25,300M€. La titulación media de los jóvenes de 20 a 24 años es del 60%(los objetivos europeos 85%). Sobran Licenciados en Madrid y faltan técnicos especialistas. Se han marchado muchos jóvenes, mas peligroso que la evasión de capitales es la evasión de cerebros. El RD 4jul/2014 regula el Sma Nnal de Garantía juvenil , para fomentar el empleo de los 16 a 25años. Para que los Pensionistas puedan recibir la ayuda necesaria se requiere incrementar la Población Activa, que bajó de 22 M a 16,6M, que ha supuesto se haya tenido que recurrir al fondo de reserva e la SS.

Su conferencia es pues de plena actualidad y nos sensibiliza sobre las medidas urgentes a tomar en nuestra Sociedad.

Prof. Gil de Miguel

Felicito al Prof. Ribera por su magnífica conferencia y aprovecho para destacar la importancia que él ha destacado de la prevención como herramienta para un envejecimiento saludable y en concreto la importancia que ha señalado de la vacunación. Desde ese punto de vista quisiera destacar los grandes avances que se están produciendo en la vacunación del adulto y especialmente dos muy recientes, uno de ellos del 19 del pasado mes en el que la ACIP y el CDC recomiendan la vacuna antineumocócica conjugada de 13 serotipos para los mayores de 50 años, y la otra que se reproducirá mañana con el anuncio del inicio de la comercialización de la vacuna frente a Herpes Zoster con la indicación especifica de los mayores de 50 años.

Finalmente, señalar un esfuerzo muy positivo para el envejecimiento saludable que vienen realizando las universidades con la implantación de los programas de «universidades de mayores» y otro aspecto, en este caso negativo y que tendremos que abordar en el futuro, como la violencia doméstica en este sector de la población, cada día más numeroso pero también más vulnerable. Nada más y muchas gracias.

PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE

Muchas gracias a los dos conferenciantes. La conferencia del Prof. Ribera hace referencia a una evidencia sociológica importante y ha su-

brayado de forma sustancial que se trata de un problema multifactorial, que afecta a todas las sociedades modernas y al que si no se presta la debida atención seguirá acentuándose, por otra parte y dada la composición etaria de esta asamblea es obvio que las palabras de Ribera son siempre realidad con un gran interés.

La conferencia de Prof. Manuel Díaz-Rubio ha estado a su nivel, es decir al nivel de excelencia al que nos tiene acostumbrados, además ha tocado un tema de absoluta actualidad. Como ha resaltado el Prof. Piédrola la antigua flora intestinal se ha convertido en microbiota y esta no es sino una ectosimbiosis mutualista y lo que ha puesto de relieve hoy Díaz-Rubio es hasta qué punto es necesaria y eso la convierte en un fenómeno biológico de primer orden como lo manifiestan los cientos de millones de dolores que se están convirtiendo en los últimos años en este tema.

Resumiendo, los gérmenes que contenemos forman parte de una manera sustancial de nuestra realidad biológica, es decir de nosotros mismos.

Se levanta la Sesión.

XVII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE OCTUBRE DE 2014

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

ÉTICA DE LA LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO

ETHICS OF THE LIMITATION OF LIFE-SUSTAINING TREATMENTS

Por el Excmo. Sr. D. DIEGO GRACIA GUILLÉN

Académico de Número

LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO: PERSPECTIVA DESDE LA CLÍNICA

LIMITATION OF THE THERAPEUTIC EFFORT: A CLINICAL PERSPECTIVE

Por el Ilmo. Sr. D. ANDRÉS ESTEBAN DE LA TORRE

Académico Correspondiente

ÉTICA DE LA LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO

ETHICS OF THE LIMITATION OF LIFE-SUSTAINING TREATMENTS

Por el Excmo. Sr. D. DIEGO GRACIA GUILLÉN

Académico de Número

Resumen

La puesta a punto durante el último medio siglo de las denominadas Técnicas de Soporte Vital y la aparición de las Unidades de Cuidados Intensivos, han planteado un amplio abanico de nuevos problemas a la reflexión ética. No es un azar que el nacimiento de la Bioética coincidiera con el de las Unidades de Cuidados Intensivos. El principal de todos esos problemas es el de cuándo no iniciar o retirar el uso de una o varias de las medidas de soporte vital. En este artículo se argumenta que la decisión de limitar un tratamiento de soporte vital puede justificarse de cuatro modos distintos, que se corresponden con los cuatro principios de la bioética: por la voluntad expresa del paciente o de su representante, que consideran el procedimiento «extraordinario» (principio de autonomía); por la falta de eficacia de la técnica en cuestión, lo que la convierte en «no indicada» o «contraindicada» (principio de no-maleficencia); por problemas de eficiencia y distribución de recursos, que pueden hacer «desproporcionada» la razón coste/beneficio (principio de justicia); y, finalmente, por la poca o nula efectividad de un procedimiento terapéutico en situaciones concretas, lo que le convierte en «fútil» (principio de beneficencia).

Abstract

The development over the last half century of the Life Support Technologies and the advent of the Intensive Care Units, have raised a wide range of new problems for ethical reflection. It is not by chance that the birth of Bioethics coincided with the birth of the Intensive Care Units. The first and most important of these problems is the withholding or withdrawing of the life support measures. In this article it is argued that the decision to limit life-sustaining treatments may be justified in four different ways, according with the four bioethical principles: by the expressed will of the patient or his/her

representative, considering the procedure «extraordinary» for them (principle of autonomy); due to the lack of efficacy of the technique in question, which makes it «non-indicated» or «contraindicated» (principle of non-maleficence); due to problems of efficiency in the distribution of resources, which can make «disproportionate» the cost/benefit ratio of an specific treatment (principle of justice); and finally, due to the lack of effectiveness of some therapeutic procedures in concrete situations, which makes them «futile» (principle of beneficence).

INTRODUCCIÓN

Desde la época de los médicos hipocráticos se viene distinguiendo entre dos tipos o grupos de enfermedades, las agudas y las crónicas. Las primeras finalizan por lo que los griegos denominaban *krísis,* término que los médicos tradujeron al castellano por «resolución», en tanto que las enfermedades crónicas terminan por *lysis* o «disolución». Para el manejo de las situaciones críticas se han creado las Unidades de Cuidados Intensivos, también llamadas Unidades de Cuidados Críticos. Las situaciones críticas se producen cuando falla algún órgano vital, que en las UCIs intentan controlarse mediante la utilización de las denominadas Técnicas de Soporte Vital. Estas técnicas están perfectamente indicadas en caso de fallo agudo de un órgano vital, pero dejan de tener sentido cuando el fallo se convierte en crónico, o cuando el fracaso de otros órganos hace inútil la continuación en el soporte de alguno de ellos. Esto es lo que ha obligado a plantear el problema, ciertamente grave y complejo, de la retirada de medidas, lo que en nuestro medio se conoce con el nombre de LET o limitación del esfuerzo terapéutico.

I. EL PROBLEMA TERMINOLÓGICO

Pero antes intentemos precisar qué es o qué se entiende por limitación del esfuerzo terapéutico. No es fácil determinar su contenido, entre otras cosas porque esa expresión no se utiliza, que yo sepa, en lenguas distintas de la española. Si uno la busca en el *Thesaurus* de descriptores del *Medline,* advertirá, no sin sorpresa, que no existe, y que la literatura sobre ese tema se halla indizada bajo los descriptores: *Withholding Treatment, Withdrawing Treatment, Withdrawing Care* y *Cessation of Treatment*. Por otra parte, todos estos términos son de introducción muy reciente. De hecho, *Withholding Treatment* fue incluido en el *Thesaurus*

el año 2002. Entre 1999 y 2002, la literatura se indizó bajo el epígrafe *Passive Euthanasia*. La descripción del término añade que lo considera distinto a *Refusal to Treatment*.

Como todo verdadero *Thesaurus,* el del *Medline* define los términos que utiliza, único modo de saber con precisión cuál es el ámbito semántico que cubren. En el caso de *Withholding Treatment,* la descripción del término dice: «La no iniciación o la retirada de uno o varios tratamientos particulares, que a menudo, pero no necesariamente, son técnicas de soporte vital, de un paciente o de un sujeto de investigación como parte de un protocolo de investigación. El concepto se diferencia del 'Rechazo del tratamiento', en que el rechazo a tratar al paciente o grupo de pacientes recae en el profesional sanitario o la institución, incluso cuando los pacientes o sus representantes demandan el tratamiento. La no iniciación de terapias de soporte vital se indiza generalmente sólo bajo 'Eutanasia, pasiva', a no ser que la distinción entre no iniciar y retirar tratamientos, o la cuestión de retirar tratamientos paliativos más que curativos, se halle sometida a debate. Año de introducción: 2002».

De todo esto cabe concluir varias cosas. La primera, que todos estos términos son muy recientes, tienen muy poca historia. La segunda, que la limitación del esfuerzo terapéutico se entiende hoy en un sentido bastante restrictivo, que la diferencia de la renuncia voluntaria al tratamiento. Tercera, que por limitación de esfuerzo terapéutico entendemos el no poner ciertos procedimientos, sobre todo técnicas de soporte vital, o el retirarlos, cuando el resultado de ello es la muerte. Y cuarto, que generalmente se ha indizado y se sigue indizando toda esta literatura bajo el epígrafe de Eutanasia pasiva.

Todo esto es muy reciente. Las técnicas de soporte vital tienen aún menos de medio siglo de existencia, y la limitación del esfuerzo terapéutico, que generalmente consiste en la retirada de medidas de soporte vital, también. Cabe decir que la historia de este problema no va más allá de la aparición de las Unidades de Cuidados Intensivos, que como es bien sabido comenzaron a ver la luz en los años cincuenta.[1]

Esto permite entender también por qué existe un debate terminológico sobre cuál puede ser la expresión más adecuada para designar esta práctica. Algunos autores han llamado la atención sobre el hecho de que nunca se limita el esfuerzo terapéutico, y que por tanto tal expresión no

[1] Berthelsen, PG.; Cronqvist, M. (2003). The first intensive care unit in the world: Copenhague 1953, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47 (10):1190.

es correcta. Esto ha hecho que el Grupo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva haya propuesto como alternativa a Limitación del Esfuerzo Terapéutico, la expresión Limitación de Tratamientos de Soporte Vital (LTSV). Con ello pretende hacer énfasis en que no se limita el esfuerzo sino únicamente los TSV. El equipo asistencial concentra su trabajo en el tratamiento paliativo del paciente crítico y el cuidado de su familia, lo cual puede exigir más esfuerzo que seguir aplicando indefinidamente los TSV instaurados cuando han dejado de ser efectivos.[2]

Todo esto es muy reciente. De ahí que surja la pregunta: ¿qué pasó antes? ¿Se limitaron esfuerzos terapéuticos, aunque no fueran los propios de las técnicas de soporte vital? Y la respuesta es que sí. Lo cual tiene gran importancia para la reflexión ética. Como principio general, cabe decir que a lo largo de toda la historia los seres humanos han creído que tenían obligaciones morales con la vida, con la protección y conservación de la vida, pero que esas obligaciones parecen ceder en ciertos momentos en que entran en conflicto con otros valores. Esto es lo que ha venido cambiando a lo largo del tiempo. El problema de la limitación del esfuerzo terapéutico no tiene que ver sólo ni principalmente con las técnicas de soporte vital, sino con los valores desde las que se las maneja, y en general con el modo como se gestionan las situaciones vitales comprometidas. De ahí que en lo que sigue tengamos que hacer más una historia de valores que una historia de la evolución de las técnicas de soporte vital. Veamos.

II. POR QUÉ LA LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO ES UN PROBLEMA MORAL

La LET es un «problema ético». De eso no hay la menor duda. Pero muchas veces no prestamos suficiente atención a lo que es un problema ético. Un problema ético es siempre un conflicto de valores. Los problemas éticos no tienen que ver directamente con los hechos, ni con las tecnologías, sino con los valores. Esto es algo que conviene aclarar desde el primer momento. Para lo cual es necesario que comencemos distinguiendo entre hechos, valores y deberes.

[2] Monzón, JL; Saralegui, I; Abizanda, R; Cabré, L; Iribarren, S; Martín, MC; Martínez, K; y grupo de Bioética de la SEMICYUC. (2008). Recomendaciones de tratamiento al final de la vida del paciente crítico. *Med Intensiva*, 32(3):121-33.

Los hechos son datos de percepción. La ciencia se ocupa de hechos, y la técnica los construye. Lo que nos permite ver un TAC es el interior de un paciente, convirtiendo en dato de percepción visual algo que inmediatamente no lo es. El médico se ocupa de unos hechos que se llaman clínicos. Así, los signos clínicos, los datos fisiopatológicos, las pruebas de laboratorio, etc. Sobre los hechos cabe muy poca discusión, precisamente porque son muy objetivos: todos vemos más o menos igual las cosas, etc.

El problema comienza porque no todo son hechos. Hay cosas que no son hechos, y que sin embargo resultan fundamentales en nuestras vidas. Son los valores. Todos valoramos y no podemos no valorar. Valorar es consustancial con la vida humana. Pero los valores no son hechos; es decir, no son datos de percepción. Todo lo que percibimos lo valoramos instantáneamente, pero la valoración no se identifica con la percepción. Percibiendo lo mismo podemos valorar distintamente y viceversa. Y es que la mente humana no sólo percibe, también estima. Valorar es estimar. Lo que percibimos, lo estimamos como bello o feo, bueno o malo, agradable o desagradable, etc. El mundo de los valores es el más importante que tenemos en la vida. Por los valores, religiosos, políticos, económicos, estéticos, se mata y se muere, cosa que difícilmente sucede por los hechos. Los valores son los que dotan de identidad a nuestras vidas. Unos nos diferenciamos de otros más por los valores que asumimos como propios que por los hechos. Dime qué valores tienes y te diré quién eres.

Pero aún hay un tercer mundo, distinto de los dos citados, el de los hechos y el de los valores. Es el mundo de los deberes, el propiamente moral. Y así como el de los valores se monta sobre el de los hechos, el mundo del deber reposa sobre el del valor. De hecho, el deber moral consiste siempre en la realización de valores. La ética es siempre práctica, consiste en hacer o no hacer, en realizar o no realizar. Y lo que tiene que realizar son valores. Ésa es la obligación moral de todo ser humano.

Ahora bien, esa realización está llena de problemas. Uno es la pluralidad de valores entre los seres humanos, que hace que no coincidamos muchas veces en lo que creemos que debemos hacer. Otro problema es que los valores que nos exigen su más puntual realización pueden entrar en conflicto entre sí en una situación concreta. Sucede con frecuencia que varios valores nos exijan su realización a la vez, y que ello no sea posible. Eso es lo que se llama técnicamente un «conflicto de valores». Los problemas morales consisten siempre en conflictos de valor. No podemos hacer todo lo que deberíamos. Eso es lo que exige diferenciar el orden del «debería ser» del orden del «debe ser». Uno debería no mentir

nunca, pero cree que a veces debe mentir, porque se lo exige otro valor, como puede ser el del respeto de la persona con la que estoy hablando. El debería y el debe no coinciden la mayor parte de las veces, y ello porque los valores son conflictivos, entran en conflicto entre sí.

Pues bien, esto es lo que sucede en el caso de la LET. La LET es un problema moral porque en ella hay uno o varios conflictos de valor. Uno de los valores en juego es siempre la vida. Este valor puede entrar en conflicto con otros varios. Esto dará lugar a distintos tipos de conflictos, que analizaremos seguidamente. Ni que decir tiene que la determinación de nuestro deber moral será distinto según el valor que entre en conflicto con la vida. Eso nos obliga a diferenciar distintos tipos de conflictos. Es lo que vamos a ver a continuación.

III. EL CONFLICTO CLÁSICO: LA ÉTICA DEL DESAHUCIO

Repitamos la conclusión del epígrafe anterior. El problema ético de la limitación del esfuerzo terapéutico consiste siempre en un conflicto entre dos valores. Uno es el valor vida. El otro es, en el caso de la tradición clásica, el orden de la naturaleza, que a la vez se considera el orden divino y, por tanto, el orden moral. El valor fundamental no es la vida, es el orden, *ordo,* el concepto fundamental en San Agustín y en toda la tradición medieval, y antes en la filosofía grecolatina.

La naturaleza tiene un orden, un *lógos,* y el ser humano, también. Esta idea, que se halla en la filosofía griega desde sus mismos orígenes, cobra nuevo vigor en la filosofía estoica, donde cristaliza en el concepto de «ley natural», que poco después interpretan teológicamente las tres grandes tradiciones religiosas del Mediterráneo, el judaísmo, el cristianismo y la religión musulmana.

La naturaleza tiene un orden, y el ser humano también. El orden a que se halla sometida la vida humana tiene una primera fase de formación, otra de meseta o plenitud y una tercera de caída. Aristóteles llamó a la primera de «generación» y a la tercera de «corrupción».[3] Son fases naturales y no adaptarse a ellas es, simplemente, antinatural y, por tanto, también inmoral.

La terminación de la vida humana puede deberse a causas accidentales o a causas sustanciales. Son accidentales aquellos factores que pue-

[3] Aristóteles (1987). *Acerca de la generación y la corrupción,* Madrid, Gredos.

den revertirse con la ayuda de procedimientos al alcance de los seres humanos, como cambios en la forma de vida, fármacos, cirugía, etc. Recordemos que para los griegos todos esos procedimientos no pueden hacer otra cosa que modificar accidentalmente la sustancia del ser humano. Por eso mismo, cuando lo que pone fin a la vida humana no tiene carácter accidental sino sustancial, el médico no debe intervenir. Su única misión es diagnosticar la situación y dejar que la naturaleza siga su curso. Son las enfermedades que los hipocráticos llamaron *kath' ananken,* por necesidad forzosa de la naturaleza.[4] Ante ellas el médico no debe intervenir. Su obligación es conocer que se trata de una situación «mortal de necesidad», como dicen los partes forenses hasta el día de hoy, y respetar el designio de la naturaleza.

Reparemos en lo que hace el médico en estas situaciones. Su tarea es saber si se trata de una enfermedad mortal de necesidad o no. Está obligado, pues, a realizar un diagnóstico y un pronóstico. El pronóstico *quoad vitam* será esperanzado o desesperado; por tanto, permitirá abrigar esperanzas de recuperación o no. En este último caso, la situación se llama desesperada. Ésta ha sido la terminología típica en muchas lenguas. Así, en inglés se habla de *Hopeless ill patients,* y en alemán de *Hoffnunsgloss.* En español hemos dicho lo mismo, pero con unos términos un poco distintos. Aquí se llamó a esos pacientes «desahuciados». Es un término curioso, que deriva del verbo latino *fido,* que significó confiar, de donde el sustantivo *fiducia,* confianza. Este último término pasó tal cual al castellano, cuyo diccionario todavía lo recoge, si bien como arcaísmo. De hecho, el adjetivo «fiduciario» sigue teniendo vigencia en el mundo del derecho y de las finanzas. El término *fiducia* fue sufriendo distintas transformaciones fonéticas, hasta convertirse en *hucia* (*fiducia >fiuzia >fuzia >hucia*), término que según el DRAE es un arcaísmo que significa «fianza, aval, confianza». A partir del sustantivo *hucia* se constituyó el verbo *ahuciar.* Es frecuente que en español los verbos se construyan añadiendo a los sustantivos una *a-* inicial. Así, de «montón» sale «amontonar», de «viento», «aventar» y de «huevo», «ahuevar». Del mismo modo, de «hucia» se construyó «ahuciar», que el DRAE define como «esperanzar o dar confianza». Si se le añade el prefijo *des-,* el resultado es el término «desahuciar», que tiene el sentido de «desesperanzar o retirar la confianza». Este término se halla construido como otros

[4] Pedro Laín Entralgo (1987). *La medicina hipocrática,* Madrid, Alianza, 227-230.

muchos, «desahuecar» (hueco, ahuecar, desahuecar), «desahijar» (hijo, ahijar, desahijar) o «desahumar» (humo, ahumar, desahumar).

Me interesaba reconstruir la historia de los términos desahucio y desahuciar, porque de ellos se deriva una importante consecuencia ética. Desahuciar significa no tener confianza, dado que su origen es el término latino *fido* que significa fe, confianza, lo que Lutero llamó fe fiduciaria, fe confiada. Cuando se intenta traducir esto a términos morales, resulta que la pérdida de confianza o de fe se identifica con la pérdida de la probabilidad de curación. Tomo aquí probabilidad en el sentido moral que tiene este término ya desde Aristóteles. No es probable o razonable esperar la curación. O dicho de otra forma, hay «certeza moral» de que no se va a curar. No se trata de certeza física sino de certeza moral. En eso consiste el desahucio, en tener la certeza moral de que ya no es posible la curación. El médico puede desahuciar al paciente porque tiene la certeza moral, no física, de que ya no puede curarse. ¿Qué certeza es ésta? Aquella que se alcanza cuando la probabilidad de curación es muy baja. ¿Cuánto de baja? Esta pregunta no tuvo sentido antes del proceso de matematización de la idea de probabilidad, ya en el siglo XVII. Pero en cualquier caso no hay duda que una probabilidad del 1 o del 3% es suficiente para actuar con certeza moral. Al menos, así se ha hecho tradicionalmente.

Si bien el sustantivo «hucia» y el verbo «ahuciar» han caído en desuso, no así su derivado «desahuciar», que ha conservado su vigencia en el mundo de la medicina hasta hace muy pocas décadas y aún goza de perfecta salud en el del derecho, con el sentido de desalojo. En el mundo de la medicina, el desahucio ha sido el modo clásico de limitación del esfuerzo terapéutico. A partir de ese momento, el médico pasaba a un discreto segundo término, dejando la delantera al sacerdote, para que el enfermo arreglara los asuntos del alma, y al notario, para que pusiera en orden los terrenales o del cuerpo. Él se limitaba a un simple control de síntomas.

¿Por qué ha perdido vigencia el desahucio desde hace algunas décadas? Por dos razones. La primera, por la aparición, ya señalada, de las ténicas de soporte vital y los cuidados intensivos, que permiten intervenir en todo tipo de situaciones. Y la segunda y quizá más importante, porque en el caso de las enfermedades crónicas, y muy en especial las oncológicas, se ha puesto a punto un concepto pronóstico alternativo, el de «terminalidad». Los pacientes que antes se desahuciaban ahora son terminales.

Me interesa resaltar que tanto en el caso de los enfermos críticos como en el de los enfermos terminales, la medicina actual predica la

conducta activa, ya sea intensiva o paliativa. La antigua abstención terapéutica ha desaparecido en muy buena medida. Lo cual se debe, además de todo eso, a un cambio evidente en el sistema de valores. Es lo que tenemos que analizar ahora.

IV. LA ESTIMACIÓN MODERNA DE LA VIDA COMO VALOR MÁXIMO

El valor vida nunca ha sido considerado el fundamental o el más importante. De hecho, las sociedades tradicionales no han tenido un gran aprecio a la vida. Han puesto por encima de ella muchos otros valores, religiosos, patrióticos, sociales, familiares, etc. Perder la vida no ha sido visto nunca como un gran problema; más aún, se consideró un hecho moralmente positivo. «El que pierde su vida la ganará, y el que la gana, la perderá»[5]. El autor de la carta a los hebreos, por su parte, declara que Jesús vino a «liberar a todos aquellos que con el miedo de la muerte estaban durante toda su vida sujetos a la esclavitud».[6] Tener mucho aprecio a esta vida era considerado signo de poca fe, esperanza y amor.

Hay que esperar a la cultura burguesa para que el aprecio de la vida suba de grado y se convierta en básico, en fundamental.[7] El burgués tiende a anteponer la vida a cualquier otro valor. Lo cual hace que en caso de que este valor, la vida, entre en conflicto con otros, el burgués tienda a pensar que la vida es el valor más importante, aquel que uno tiene obligación moral de proteger. Cosas que en la etapa anterior eran valoradas como moralmente positivas, pasan ahora a ser tenidas por moralmente negativas, y viceversa. Eso es lo que permite entender que, como ha señalado Walzer, las catedrales medievales hayan sido sustituidas por los grandes hospitales. Lo que en la Edad Media era cuidado por la vida eterna, se ha transformado en nuestra cultura en apego por la vida temporal.[8] El hombre moderno pone su amor en esta vida y espera que la ciencia sea capaz de prolongarla cada vez más, hasta que la muerte desaparezca en el horizonte. Fue Descartes quien escribió esto en su *Discurso del método:* «La conservación de la salud es sin duda el primer bien y el fundamento de todos los bienes de esta vida; porque hasta el espíritu depende de tal modo

[5] Mt 10, 39.
[6] Hebreos 2, 15.
[7] Sombart, W. (1977). *El burgués,* Madrid, Alianza.
[8] Walzer, M. (1996). *Moralidad en el ámbito local e internacional,* Madrid, Alianza.

de la disposición de los órganos del cuerpo, que si es posible encontrar algún medio de que los hombres sean buenos e inteligentes, creo que ese medio hay que buscarlo en la medicina. Verdad es que la de ahora contiene muy pocas cosas que tengan tanta importancia, pero —y digo esto sin el menor intento de menospreciarla— nadie se atreverá a poner en duda que lo que se sabe es una cosa insignificante comparada con lo que queda por saber, y que podríamos librarnos de infinidad de enfermedades y hasta del debilitamiento de la vejez, si se tuviera un exacto conocimiento de sus causas y de los remedios de que nos ha provisto la Naturaleza»[9].

Cuando ahora, en el mundo moderno, hablamos de vida, nos referimos a la vida terrena, no a la otra vida, la futura, que el burgués ve cada vez con mayor recelo. El burgués quiere vivir y ser feliz, pero aquí, en este mundo, precisamente porque cada vez desconfía más del otro. La vida se convierte así en el valor máximo, el fundamental. Todo gira en torno a ella. No es un azar que sea en este contexto en el que se elabora la teoría de los derechos humanos, ni que el primero y principal de ellos sea el «derecho a la vida». Esto sucede en el siglo XVII.[10] Algo que a nosotros nos parece inconcebible. ¿Cómo es que se ha tardado tanto en formular este derecho, que nosotros consideramos como universal?

Pero hay más. Porque ese derecho se convierte pronto, con las revoluciones liberales, en base y fundamento de todo otro derecho, sobre todo del derecho penal. Éste se codificó a comienzos del siglo XIX, precisamente, con el objetivo de proteger el derecho de todo ciudadano a la vida. De modo que la misión del derecho penal se entiende que es precisamente ésa, proteger la vida contra todo tipo de asechanza, incluso la que procede del propio individuo. Eso explica que en esas codificaciones el suicidio se tipificara como delito. Como se ha dicho tantas veces por la jurisprudencia, la vida es el *prius* de todos los demás derechos, razón por la cual es un derecho que no es de libre disposición del individuo, de modo que éste pueda renunciar a ella.

V. LOS DISTINTOS TIPOS DE LET Y LA ÉTICA

Vimos al comienzo cómo la LET ha ido adquiriendo un sentido muy preciso en los últimos años, que la separa de términos al parecer simila-

[9] Descartes, R. (1984). *Discurso del método,* Sexta parte. México, Porrúa, 33-4.
[10] Locke, J. (1969). *Ensayo sobre el gobierno civil.* Madrid, Aguilar, p. 6.

res, como renuncia al tratamiento por parte del paciente, por un lado, y eutanasia pasiva, por el otro. Sin embargo, desde el punto de vista ético conviene organizar la limitación del esfuerzo terapéutico de otro modo, de acuerdo con los valores en conflicto, ya que esto es lo propio de la ética.

Siguiendo este procedimiento, cabe distinguir distintos tipos de limitación del esfuerzo terapéutico, según que la vida entre en conflicto con el valor de la autonomía, o con el valor de la eficiencia, o con el de la no-maleficencia, o el de la eficacia. En el primer caso, los actos a favor de la vida pueden resultar «extraordinarios»; en el segundo, «desproporcionados», en el tercero, «contraindicados» y, en el curso, «fútiles». Los analizaremos sucesivamente.

1. El conflicto entre vida y autonomía (consentimiento válido)

La vida puede entrar en conflicto con la autonomía o voluntad del paciente. En este caso hablamos de rechazo o renuncia al tratamiento. Esto tiene su ética especial, que clásicamente ha girado en torno a los conceptos de *ordinario y extraordinario*.[11] Este binomio, como es bien sabido, tiene su historia, que conviene recordar.

El origen se halla, probablemente, en Aristóteles, quien al comienzo del libro III de la *Ética a Nicómaco,* al hablar de los actos voluntarios, involuntarios y mixtos, escribe: «se tiene indulgencia cuando uno hace lo que no debe sometido a una presión que rebasa la naturaleza humana y que nadie podría soportar (*tèn anthropínen phýsin hyperteínei kaì medeìs án hypomeínai*)».[12] Extraordinario sería, según esto, todo aquello «que rebasa la naturaleza humana y que nadie podría soportar».

En su comentario a la *Ética a Nicómaco*, Tomás de Aquino hace una interpretación curiosa de este párrafo: piensa que la presión insoportable no es la que sufre el individuo en el momento de realizar su acto, sino la que sufriría caso de realizarlo. Para él se trata de un acto que el agente teme realizar por los males que le acarrearía, superiores a los que puede soportar cualquier naturaleza humana. Tomás de Aquino piensa que en esos casos no hay obligación moral de realizar lo debido, siempre y cuan-

[11] Gracia D. (1995). The Old and the New In the Doctrine of the Ordinary and the Extraordinary Means. En: KW Wildes (Ed.) *Critical Choices and Critical Care.* Dordrech, Kluwer, pp. 118-125.

[12] *Et Nic* III 1: 23-25.

do lo efectuado no lesione gravemente la decencia. Se trata, pues, de un acto en el que las consecuencias previstas son tan negativas, que si bien no es posible «alabar» el acto, sí permiten «consentirlo», siempre y cuando no lesione gravemente la honestidad. Y para explicar esto, pone los siguientes ejemplos: *Puta si aliqui immineret sustinere ignis adustionem, nisi diceret aliquod iocosum mendacium, vel nisi aliqua vilia et abiecta opera faceret quae non decerent eius dignitatem.*[13] El primer ejemplo es, pues, el de alguien a quien se obligara a soportar un fuego que le quemara, caso de no decir alguna mentira jocosa, y el segundo, el de quien hace algo vil o abyecto que no lesiona su dignidad. Adviértase la cláusula que añade Tomás de Aquino y que se halla ausente en Aristóteles: para que algo pueda considerarse extraordinario es preciso que no sea intrínsecamente malo, y con lo que, por tanto, pueda tenerse «venia», condescendencia o licencia, que de ahí viene el concepto de «venial». Es la teoría de la ley natural la que va a permitir a toda la escolástica distinguir los pecados en «mortales» y «veniales», cosa absolutamente desconocida en la tradición anterior y, por supuesto, en Aristóteles. En cualquier caso, parece claro que cuando las consecuencias son tan malas para el individuo que no va a poder soportarlas, tiene «venia» para contravenir lo debido, siempre que no atente contra «la decencia propia de su estado» (*decentia ad statum suum*) o «no dañe su dignidad» (*non deceret eius dignitatem*). Son interesantes estas dos expresiones, pues dejan dicho claramente que la aplicación de este principio será distinta según el rango social o la *dignitas* de la persona. Hay cosas que son indignas en un estado y no en otro. Dicho de otro modo: lo que «rebasa la naturaleza humana» depende de la dignidad de la persona de que se trate, y por tanto no puede aplicarse de modo uniforme a todos los seres humanos. Las naturalezas humanas son distintas, y el rango social es un elemento más de la naturaleza del ser humano. Lo que es ordinario en un nivel puede resultar extraordinario en otro, y viceversa. Sólo tras la bancarrota del naturalismo, ya bien entrado el mundo moderno, los problemas socioeconómicos serán separados de los criterios subjetivos por los que algo se considera extraordinario, y junto o frente al concepto de «extraordinario» aparecerá el de «desproporcionado», como luego veremos.

Todo esto concuerda con otro principio que establece Tomás de Aquino en punto a los deberes morales con el cuerpo y con la vida. Dice que

[13] S. Thomae Aquinatis, (1964). *In decem libros Ethicorum Aristelis ad Nicomachum Expositio,* L. III, l. II, n. 394. Torino, Marietti, 115.

cuidar de ellos es una obligación moral, pero no de modo absoluto, sino *debito modo,* en forma debida. *Inditum autem est unicuique naturaliter ut propriam vitam amet, et ea quae ad ipsam ordinantur, tamen debito modo: ut scilicet amentur huiusmodi non quasi finis constituatur in eis, sed secundum quod eis utendum est propter ultimum finem.*[14] Por tanto, hay obligación de cuidar del cuerpo y de la vida, pero no de modo absoluto sino en forma debida, es decir, teniendo en cuenta que no son fines en sí mismos, sino medios en orden al último fin, que no es otro que la *beatitudo* o bienaventuranza eterna. De ahí la tranquilidad de conciencia con la que maneja el acortamiento de la vida.

Estas ideas llevaron a Francisco de Vitoria a establecer que algunos medios son obligatorios en orden a la conservación de la vida, y que esos son los que cada uno usa comunmente en su estado. Los demás no serían obligatorios. En su *Relección de Templanza,* Vitoria se plantea las obligaciones morales de los seres humanos en relación al alimento. La primera cuestión que se plantea es «si tiene el hombre obligación absoluta y por qué derecho». Parte del principio general de que «todos tenemos obligación de conservar la propia vida mediante el alimento»[15], pero él mismo se plantea la siguiente dificultad: «Parece que no, porque de otra suerte el enfermo, que por repugnancia de los alimentos no comiera, debiera ser culpado de pecado mortal». Y en la respuesta a esa dificultad escribe: «Si un enfermo puede tomar alimento con alguna esperanza de vida, tiene obligación de tomarlo, como se tiene también de dárselo si no puede él tomarlo. [Pero] si el decaimiento de espíritu es tan grande y tanta la alteración del apetito, que sólo con gran trabajo y casi con cierto tormento puede el enfermo tomar alimento, entonces se considera como imposibilitado y se excusa de pecado, por lo menos mortal, principalmente cuando es escasa la esperanza de vida, o nula».[16]

Vitoria distingue con toda precisión los alimentos de las medicinas, y piensa que la obligación general de conservar la vida obliga más a ingerir alimentos que a tomar medicinas, ya que los primeros están más naturalmente ordenados a la conservación de la vida que los segundos. Así,

---

[14] «Es comprensible que cada uno ame naturalmente su propia vida y las cosas que se ordenan a ella, pero *debito modo:* de forma que se amen no como fines en sí mismas sino como medios en orden al *ultimus finis*». *S. Th.* II-II, q. 126, a. 1 c.

[15] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 141.

[16] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 143.

escribe: «No es lo mismo [la obligación] de la medicina que del alimento. Pues el alimento es de suyo medio ordenado a la vida animal y natural, mas no la medicina; y no tiene el hombre obligación de echar mano de todos los medios posibles para conservar la vida, sino de los medios de suyo ordenados a ello». Para Vitoria, «una cosa es morir por defecto de alimento, lo que se imputaría al hombre y fuera muerte violenta, y otra cosa morir en fuerza de una enfermedad que ha invadido el cuerpo naturalmente. Y así, no comer fuera matarse; mas no tomar la medicina fuera no impedir la muerte que amenaza, a lo cual no siempre está el hombre obligado, pues consta que en algún caso podría uno defender lícitamente laguna vez su vida, pero no tendría obligación de ello; y una cosa es no alargar la vida y otra cosa acortarla. Lo segundo es siempre ilícito, mas no lo primero». La conclusión de todo este razonamiento es «que si alguno tuviese certidumbre moral de que por la medicina habría de recobrar la salud y sin la medicina moriría, no parece que se pueda excusar de pecado mortal, porque si no diese medicina al prójimo que está enfermo de muerte pecaría mortalmente, y la medicina es de suyo ordenada por la naturaleza a la salud. Mas, como esto apenas puede saberse ciertamente, por eso no pueden ser condenados como mortalmente pecadores los que propusieren abstenerse en general de todas las medicinas, aunque no sea esto laudable, comoquiera que Dios creó la medicina para el caso de necesidad, como dice Salomón».[17]

Conviene analizar estos argumentos con alguna detención. Lo primero llamativo es que en estos párrafos no se utiliza el término «ordinario» sino el de «ordenado». En la relección sobre homicidio escribe: «No tiene cualquiera obligación de poner todos los medios para conservar la vida, sino que es suficiente poner todos los médicos necesarios para conseguir aquello que es a esto ordenado».[18] ¿A qué orden se refiere? Al orden de la naturaleza. Las cosas son más o menos obligatorias según su mayor o menor proximidad al orden de la naturaleza. Así, por ejemplo, los alimentos están más ordenados naturalmente a la conservación de la vida que las medicinas, y por tanto son más exigibles moralmente. De hecho, alimentarse es obligatorio, salvo que ello cueste «gran trabajo». Vitoria pone algún otro ejemplo de «gran trabajo»: «Nadie tiene obligación, sólo

[17] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, pp. 143-4.

[18] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Homicidio,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 233.

para conservar la vida, de abandonar la patria, u otras cosas parecidas».[19] Y concluye: «Para la solución de las objeciones es de notar, que una cosa es no prolongar la vida y otra acortarla. Pues a lo primero no siempre está obligado el hombre, y cumple con que ponga los medios ordinarios de conservarla; y hasta dudo si estaría obligado a dar todos sus bienes por una medicina».[20] Aquí sí aparece la expresión «medio ordinario». Uno no está obligado a prolongar su vida más que con medios ordinarios, entendiendo por tales aquellos que no le cuesten «gran trabajo». Esto último debe considerarse «extraordinario»: «Cada hombre tiene obligación de conservar la vida por el alimento, usando sólo cantidad suficiente de él; mas, los casos extraordinarios no caen bajo obligación».[21] «No hay obligación de usar alimentos exquisitos y delicadísimos y preciosísimos, aunque sean muy saludables».[22] «Nadie tendría obligación de abstenerse del vino para vivir más tiempo».[23] «No hay obligación de prolongar la vida ni cambiarse a otro lugar más sano, [ni] tampoco cambiar de comida».[24] Lo que Vitoria entiende por «mucho tiempo» queda explicita-

[19] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 183.

[20] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, pp. 184-5. En la relección sobre el homicidio aclara más este último punto, al afirmar que «nadie que se halle en extrema necesidad tiene obligación de salvar su vida a costa de cualquier dinero o de todo su patrimonio [...] Pues si alguien necesitara para la salud de una hierba, como por ejemplo, de una raíz del Ponto, la que no pudiese tener sino a costa de su reino o principado, no tendría obligación de entregarlo por ella». «No tiene obligación de dar todo el patrimonio para la conservación de la vida». Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Homicidio,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 220 y 233.

[21] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 186.

[22] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 188.

[23] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 189. En la relección sobre homicidio aclara más este ejemplo: «No tiene obligación el hombre de usar alimentos óptimos no nocivos, como los peces; y, si el médico advirtió que bebiendo vino se viviría diez años más que bebiendo agua, no por eso deja de ser lícito abstenerse del vino, pues beber agua no es contrario a la vida, ni abstenerse de vino es disminuir la vida sino no prolongarla, a lo que nadie tiene obligación». Francisco de Vitoria, *Relección de Homicidio,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, 1917, tomo 2, p. 232.

[24] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 189. «Supuesto que alguien sepa que la India es má saludable y de clima más benigno y que allí viviría más tiempo que en la patria, no tiene deber de navegar a la India, ni siquiera de ir de

do en otro lugar, en que parece hacerlo sinónimo de «diez años o muchos más».[25] De todo lo cual concluye Vitoria: «Si alguien usa alimentos comunes a todos los hombres y en cantidad ordinariamente suficiente para la salud, si por esto se abrevia su vida, aunque notablemente, y se dé uno cuenta, no se peca».[26]

Esto respecto de los alimentos. El caso de las medicinas es algo distinto. Aquí Vitoria utiliza un criterio más amplio o menos riguroso, precisamente porque las medicinas están menos ordenadas naturalmente a la conservación de la vida. Su tesis es que la obligación de tomar medicinas sólo existe cuando se tiene «certeza moral» de que con ellas recobraría la salud y salvaría la vida, cosa que Vitoria considera prácticamente imposible de saber, razón por la cual no puede considerarse obligatorio el tomar medicinas. Quien actúa así, dice Vitoria, moriría a causa de su enfermedad, y por tanto no se habría matado sino que sólo se habría dejado morir. «Una cosa es no alargar la vida y otra cosa acortarla». Como es obvio, aquí está de nuevo actuando el criterio del orden de la naturaleza, que hace que la vida tenga un término natural. Habría obligación de no acortar la vida, porque eso sería suicidio, pero no de alargarla, como en el caso de la toma de medicinas. «De lo cual se sigue un corolario, que nadie tiene obligación de usar de medicinas para prolongar la vida, aun cuando hubiese probable peligro de muerte, como tomar todos los años una droga para evitar la fiebre, u otras cosas parecidas».[27] «Cuando alguien enferma sin esperanza de vida, supuesto que alguna droga preciosa pudiese prolongársela unas horas o unos días, no tendría obligación de comprarla y fuera bastante usar los remedios comunes».[28]

Juan de Lugo, un siglo posterior a Vitoria, repite similares argumentos y parecidos ejemplos, y se pregunta si la mutilación de un miembro a fin de preservar la vida de todo el cuerpo puede considerarse moralmente obligatoria. Y responde que sí, siempre que pueda realizarse sin intenso

---

una ciudad a otra más sana; pues no ha querido Dios que fuéramos tan solícitos de la vida larga». Francisco de Vitoria, *Relección de Homicidio,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, 1917, tomo 2, p.231-2.

[25] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 185.

[26] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 189.

[27] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Templanza,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 189.

[28] Francisco de Vitoria, (1917). *Relección de Homicidio,* en Francisco de Vitoria, *Relecciones teológicas,* Madrid, Librería Religiosa Hernández, tomo 2, p. 233.

sufrimiento (se trataba de la era preanestésica): «El paciente debe permitir ese tipo de curación cuando los médicos lo juzgan necesario, si puede llevarse a cabo sin intenso dolor, pero no si va acompañado de intenso sufrimiento, porque una persona no está obligada a emplear medios extraordinarios y difíciles para preservar su vida *(media extraordinaria et difficillima)*».[29]

Era importante analizar estos textos para advertir las importantísimas diferencias que nos separan del modo de razonar de Vitoria y Lugo, que nos impiden, como uno desearía, trasplantar sus criterios a nuestras situaciones actuales, pero también las categorías morales que pusieron en circulación, que en muy buena medida siguen siendo válidas. Ya no podemos ser naturalistas, es decir, ya no nos es posible aceptar que el orden de la naturaleza es criterio de moralidad. Las cosas no son más adecuadas o más exigibles moralmente por el hecho de ser más naturales, y viceversa. De ahí que no nos valga su argumento básico, el del «orden» de la naturaleza. Pero hay un aspecto de su razonamiento que sí continúa siendo de enorme utilidad, el del carácter «ordinario» o «extraordinario» de los medios. Se trata de que las obligaciones morales para con la vida tienen límites. Un límite es el del «gran trabajo» que conlleva su cumplimiento. Y otro, la probabilidad mayor o menor de eficacia. No todos los deberes son iguales, ni un mismo deber obliga igualmente en todas las circunstancias. Lo que en un caso puede ser obligatorio no lo es en otro, dependiendo, precisamente, de las circunstancias y las consecuencias. Éstos son elementos intrínsecos del razonamiento moral.

El tema de los medios ordinarios y extraordinarios se hace común a lo largo del siglo XVII. Alfonso María de Ligorio resume la doctrina en su *Theologia moralis*. Entre los casos que pone está el de la virgen que, dada su delicadeza de conciencia, rechaza el ser examinada por un médico varón. Y la respuesta es que para ella ese examen es extraordinario, aunque no lo sería el examen hecho por una médico mujer.[30]

Si de las épocas de Aristóteles, Vitoria o Alfonso de Ligorio pasamos a la nuestra, vemos que hay diferencias que por necesidad han de ser tenidas en cuenta. La primera es la generalización de la doctrina del «con-

---

[29] J. de Lugo, (1868-9). *Disputationes Scholasticae et Morales* (ed. nova, Parisiis, Vivès), *Vol. VI, De iustitia et iure,* Disp. X, Sec. 1, n. 21.

[30] Alphonsus de Ligorio, (1953). *Theologia Moralis* L III, Tr. IV, Cap. 1, Dubium 1: «An aliquando liceat occidere vel mutilare semetipsum», nº 372: «An sit obligatio, ad servandam vitam, uti remediis extraordinaris vel nimis duris», Romae, Ex Typographia Vaticana, t. I, pp. 627-8.

sentimiento informado», convertido en precepto legal a partir de la Ley General de Sanidad de 1986. No es este el momento de entrar en el debate de si los requisitos que establece el Derecho en relación al consentimiento informado son suficientes desde el punto de vista de la ética, o si, por el contrario, es preciso diferenciar entre el «consentimiento informado» de que habla el Derecho y el «consentimiento válido» que exige la ética.[31] Baste con decir que los pacientes que se hallan en situaciones críticas raramente están en condiciones de dar uno u otro de esos consentimientos. No parece, pues, que este sea el modo de solucionar los problemas en una UCI. Se dirá que para esto ha surgido esa otra figura conocida con el nombre de «directrices anticipadas» (*advance directives*) o, como prefiere la Ley 41/2002, «instrucciones previas». A lo que el intensivista replicará que resulta extraordinariamente raro que las personas ingresadas en las UCIs tengan formalizado tal documento, que por ello mismo resulta inoperante para la toma de decisiones de retirada de medidas.

Quizá por ello, por los problemas de implementación de las instrucciones previas, hoy están siendo sustituidas por otra figura, conocida en la literatura norteamericana como *Advance Care Planning*, al día de hoy sin paralelo en la normativa jurídica de nuestro país. Al español suele traducirse como Planificación anticipada de la atención médica. Se trata nada más y nada menos que de un nuevo modo de concebir la relación clínica. Ésta no sólo tiene que afrontar los problemas actuales del paciente, sino también prever y planificar los futuros, de modo que en el proceso de la relación clínica se le vaya informando de la probable evolución de su enfermedad y previendo las decisiones que en el futuro habrá, con toda probabilidad, que tomar. Esta planificación anticipada debería formar parte de las obligaciones de todo sanitario, y en especial de los equipos de medicina familiar y comunitaria, así como de todos aquellos profesionales que se dedican al cuidado y manejo de enfermedades crónicas. Las intercurrencias agudas y críticas de tales procesos son en la mayoría de los casos previsibles, y deberían estar previstas, habladas y decididas por y con los pacientes.

---

[31] La distinción entre consentimiento informado y consentimiento válido la introdujo la *President's Commission* norteamericana en su informe *Making Health Care Decisions,* Washington D.C., US. Government Printing Office, 1982, pp. 2 y 4. Ese mismo año, Charles M. Culver y Bernard Gert introdujeron también la expresión *valid consent* en su libro *Philosophy in Medicine: Conceptual and Ethical Issues in Medicine and Psychiatry,* New York, Oxford University Press, 1982, pp. 42-63.

Hasta aquí ha llegado el desarrollo de los procedimientos ideados para respetar e integrar la autonomía de los pacientes en los procesos clínicos. Ha sido un largo proceso lleno de dificultades, que ha puesto en jaque el viejo paternalismo como criterio de toma de decisiones. Pero a pesar de ello, no está exento de problemas, algunos sumamente graves. El principal de ellos es bien conocido por todos los clínicos experimentados, y consiste en la duda de si la decisión tomada por una persona a distancia mayor o menor de la situación en la que ahora se encuentra, sería ratificada por él en las circunstancias presentes o, por el contrario, rectificada. Esto tiene que ver con un fenómeno de gran importancia hoy en psicología, conocido con el nombre de *affective forcasting*, y que tiene que ver con la poca fiabilidad de las decisiones de futuro de los seres humanos, debido al sesgo que los factores emocionales introducen en nuestras decisiones y preferencias de futuro. Este fenómeno fue descrito a comienzos de los años noventa por dos psicólogos, Timothy Wilson y Daniel Gilbert, y desde entonces no ha hecho más que ganar en importancia. El resultado de todo el trabajo dedicado a esclarecer ese fenómeno es que los seres humanos somos muy poco fiables en nuestros juicios sobre estados emocionales futuros. Nos equivocamos constantemente. Por ejemplo, al juzgar el modo como eventos del tipo de ganar el premio de la lotería puede afectar a nuestra felicidad, la gente tiende a sobreestimar los sentimientos positivos futuros, ignorando muchos otros factores que influirán en su estado emocional más allá de la suerte en la lotería. Entre los sesgos cognitivos que nos llevan a cometer errores sistemáticos en las previsiones emocionales, están la *focusing illusion* (que se produce al centrar la atención en ciertos detalles, ignorando otros), el *immune neglect* o *immune bias* (la incapacidad para prever y tener en cuenta el carácter adaptativo del psiquismo humano a sucesos negativos futuros), el fenómeno conocido como *projection bias* (la tendencia a proyectar falsamente nuestras actuales preferencias en situaciones futuras), los llamados *misconstruals* (juicios falsos debidos al hecho de que los juicios de futuro los construimos de modo más abstracto que los de presente), el *time discounting* (que nos lleva a conceder más relevancia a los sucesos presentes y a devaluar los futuros), los *expectation effects* (que nos llevan a dar mayor relevancia a los sucesos que puedan confirmar nuestras expectativas previas que a los demás), los *memory* o sesgos de memoria (por ejemplo, hay tendencia a recordar sólo los momentos más positivos o más negativos de un suceso, en vez del suceso entero, lo que condiciona las decisiones de futuro), el fenómeno conocido como *empathy gap* (la

tendencia a subestimar la importancia de los factores emocionales en las decisiones, sobreestimando los puramente racionales) y el *impact bias* (la tendencia a sobreestimar el impacto emocional de acontecimientos futuros, tanto en intensidad como en duración). Todos estos sesgos, que pusieron en claro psicólogos y se aplicaron primeramente al campo de la economía, en la llamada *behavioral economics,* han llegado también al área de la salud y la asistencia sanitaria,[32] así como a la ética médica.[33] La primera conclusión que cabe extraer de tales estudios es que las personas sanas subestiman siempre la calidad de vida asociada a enfermedades crónicas y estados de discapacidad. Es lo que se conoce con el nombre de *disability paradox,* que es el nombre dado a la discrepancia entre los niveles de felicidad que manifiestan los enfermos crónicos y la percepción de esa mismo nivel de felicidad por parte de los sanos.[34] Esto puede llevar a los pacientes al rechazo de medidas que afectan a su estilo de vida, como la amputación de un miembro, debido al efecto de uno o varios de esos sesgos. En general, los individuos sanos tienden a identificar los problemas futuros de salud con una baja calidad de vida, en tanto que quienes sufren esos problemas de salud tienen una percepción muy distinta del fenómeno. Hay quienes, basados en todos estos datos, abogan por un nuevo paternalismo. Otros, por el contrario, consideran que a lo que lleva todo esto es a poner énfasis en la calidad de la comunicación y el apoyo emocional que se da a las personas antes de que tomen esos tipos de decisiones, y, sobre todo, en la necesidad de deliberar con ellos sobre los valores implicados. Estos sesgos no desaparecen, pero sí disminuyen drásticamente cuando la relación clínica se entiende como un proceso de deliberación.[35] Cuanto menos maduro es el sistema de valores y creencias de una persona, mayor importancia adquieren todos

[32] Laraine W, Moss MS, Hoffman Ch. (April 2009). Affective Forecasting and Advance Care Planning. *Journal of Health Psychology* 14 (3): 447–456. Loewenstein, G. (2005). Projection bias in medical decision making. *Med Decis Making* 25 (1): 96–105.

[33] Rhodes R, Strain JJ. (2008). Affective Forecasting and Its Implications for Medical Ethics. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 17 (1): 54–65. Gligorov N. (2009). Reconsidering the Impact of Affective Forecasting. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 18 (2): 166–173.

[34] Loewenstein G, Ubel PA, Schwarz N, Smith D. (July 2004). Misimagining the unimaginable: the disability paradox and health care decision making. *Health Psychology* 24 (4): 57–62.

[35] Gracia D. (2004). La relación clínica. En: Jaime Arias, María Ángeles Aller, Enrique Fernández Miranda, José Ignacio Arias, Laureano Lorente (Eds.). *Propedéutica quirúrgica: Preoperatorio, Operatorio, Postoperatorio*. Sevilla, Editorial Tébar, 17-31.

esos sesgos.[36] Eso es lo que hace que sean mayores en los adolescentes que en las personas adultas, etc. De todos modos, este es un campo pocos explorado y sobre el que faltan datos rigurosos.[37]

2. El conflicto entre vida y valor económico (eficiencia)

El valor vida puede entrar en conflicto, y entra de hecho, con los recursos económicos. Este conflicto tiene hoy un carácter muy distinto que en otras épocas. La economía como disciplina no aparece hasta el siglo XVIII, y no se ha convertido en un principio regulador de la vida de la sociedad más que en la cultura occidental posterior a esa fecha. Las sociedades tradicionales, entendiendo por tales las anteriores a la época de la Ilustración, tienen, por supuesto, una economía, y valoran muy positivamente la riqueza, pero no así la eficiencia, principio fundamental de toda la ciencia económica a partir del siglo XVIII, es decir, la búsqueda del máximo beneficio al mínimo coste. La eficiencia como valor es muy reciente y sólo se da como tal en la cultura occidental. Es mas, en ésta lo que empieza a considerarse moralmente negativo, o al menos moralmente sospechoso, es la riqueza. Habría que decir que en la sociedad occidental, a diferencia de todas las demás, ha habido un desplazamiento desde el valor riqueza hacia el valor eficiencia. Se tolera que alguien sea rico si ello es el resultado del trabajo y la eficiencia, no en otra situación. De ahí que la ética económica que podemos denominar clásica esté basada en la idea de riqueza propia de cada estado social, en tanto que la moderna se centre en la ética del trabajo y de la eficiencia.

A partir de aquí se definen los deberes morales de modos claramente distintos. En el primer caso, el propio del que hemos llamado modelo clásico, se considera extraordinario todo aquello que excede las posibilidades razonables del estado o nivel socioeconómico al que pertenece la persona. De ahí que en toda esa época no sea posible establecer diferencias entre lo extraordinario y lo desproporcionado. Tanto las condiciones subjetivas como el estado o nivel socioeconómico a que se pertenece son fenómenos naturales, que obligan a cumplir con ellos en condiciones

[36] Gracia D. (2011). Teoría y práctica de la deliberación moral. En: Feito L, Gracia D, Sánchez M. (Eds.). *Bioética: El estado de la cuestión*. Madrid, Triacastela, 101-154.

[37] Halpern J, Arnold RM. (October 2008). Affective Forecasting: An Unrecognized Challenge in Making Serious Health Decisions. *Journal of General Internal Medicine* 23 (10): 1708–1712.

ordinarias pero no cuando el esfuerzo se considera excesivo. Según la capacidad socioeconómica, así serán ordinarias y extraordinarias las cosas, y por tanto así se definirán los deberes.

Esto se advierte muy bien en otros dominicos de la escuela de San Esteban de Salamanca. Uno es Domingo de Soto, y el otro, Domingo Bañez. Domingo de Soto, una generación posterior a Vitoria, se pregunta en su tratado *De iustitia et iure* si se puede exponer la vida en defensa de los amigos o de cualquier otra virtud. Y su respuesta es: *licitum est, et saepissime officium, vitam corporalem exponere, non solum pro vita spirituali amici, verum et pro temporali; quin vero pro eius honore, et fama, et pro eius bonis temporalibus*.[38] Ello se debe a que, si bien el ser humano no es dueño de su vida sino custodio, esto no le obliga a conservarla a cualquier precio. La vida puede exponerse no sólo por valores espirituales sino también por los temporales. Por ejemplo, añade Soto, no es necesario seguir el mejor régimen de vida y de alimentación, o tomar la mejor medicina, a fin de conservar la vida, siempre y cuando esto no se haga por cosas banales, como ahorrar un escudo.[39]

Pero será Domingo Bañez, discípulo de Vitoria y de Soto, quien establezca el tema que analizamos en los términos que van a convertirse en clásicos. A finales de siglo, en 1595, en su comentario a la cuestión 65 de la II-II de Tomás de Aquino, referente a la mutilación, se pregunta si se está obligado a permitir la amputación de un miembro. En él afirma que se está obligado a poner los medios ordinarios de conservación del cuerpo y la vida, ya que somos administradores de un don divino. Y añade: «Si bien el hombre está obligado a conservar su propia vida, no es a base de medios extraordinarios sino a alimentos y vestidos comunes, a medicinas comunes, así como a un dolor común y ordinario: no, sin embargo, a un dolor extraordinario y horrible, ni tampoco a gastos que son extraordinarios en relación al estado de ese hombre… Si bien este medio [la amputación] es proporcionado de acuerdo con la recta razón y

[38] Dominicus Soto (1594). *De Iustitia et Iure,* Venetiis, L. V, quaest. 1, art. VI, 409.

[39] El texto dice así: «Quamvis homo non sit suae vitae dominus, sed custos, tamen non tenetur eam omni possibili modo servare. Potest quippe eam, ut diximus, non solum pro virtute, verum et pro bonis temporalibus exponere. Quin vero etiam potest non uti optimo cibo ac regimine, aut optima medicina ad ipsam servandam. Eadem ergo ratione potest illam exponere pro amico. Sed tunc peccaret, quum illam prodigeret, hoc est, pro nullo bono fine, ut pro exiguo illam dispenderet, ut si ad defendendum valorem unius scuti periculo illam obiiceret.» Dominicus Soto (1594). *De Iustitia et Iure,* Venetiis, L. V, quaest. 1, art. VI, 410-11.

en consecuencia es lícito, es, sin embargo, extraordinario».[40] Se ve claramente que se halla en línea con lo enseñado por Vitoria y Soto. Pero añade algo que en los textos de ambos no está de modo explícito. Se trata de la definición de lo ordinario o extraordinario por «relación al estado» de una persona concreta. Estado tiene aquí el sentido del *status* clásico, es decir, el nivel socioeconómico. Lo que es ordinario para un noble puede no serlo para un labrador, y lo extraordinario es distinto para un monje y para un obispo.

Esto cambia drásticamente a partir de las revoluciones liberales del siglo XVIII. No sólo pierde vigencia la vieja teoría de los estados, sino que además empieza a considerarse como un deber moral maximizar utilidades. Ahora bien, en el cuidado del cuerpo, como en cualquier otro aspecto de la vida humana, se cumple la ley de los rendimientos decrecientes que formuló David Ricardo, de modo que cuanto más invertimos en prolongar la vida humana, menores son los rendimientos. Esto hace que a partir de un cierto punto el rendimiento de esas inversiones sea extremadamente bajo, y que surja la pregunta de si ellas son moralmente obligatorias, o si, por el contrario, deben considerarse desproporcionadas. Adviértase que el término desproporcionado hace referencia siempre a la relación entre coste y beneficio, es decir, al principio de utilidad.

Este principio de utilidad cobra caracteres distintos en las inversiones privadas y en las públicas. En las primeras es evidente que es cada persona o cada entidad privada la que tiene que definir algo como útil o inútil, proporcionado o desproporcionado. Si sus posibilidades económicas son muy elevadas, no hay duda de que puede considerar útil o proporcionado algo que para otras personas no lo sería en absoluto. Pero cuando el dinero es público, la calificación de algo como proporcio-

[40] Dominicus Bañez (1594). *De Iustitia et Iure Decisiones*, Quaest. LXV, art. 1, commentarius, Salmanticae 382: «Sed quaeret aliquis: An ipsemet homo teneatur pati abscisionem membri propter sevandam vitam? Et videtur quod sic: quia tenetur servare vitam per media ordinata et proportionata: sed abscisio membri est medium proportionatum ad servandam vitam, ergo tenetur pati abscisionem. Respondetur et sit prima conclusio, quod non tenetur absolute loquendo. Et ratio est: Quia quanvis homo teneatur conservare vitam propriam, non tenetur per media extraordinaria, sed per victum et vestitum commune, per medicinas communes, per dolorem quendam communem et ordinarium; non tamen per quendam dolorem extraordinarioum et horribilem, neque etiam per sumptus extraordinarios, secundum proportionem status ipsius hominis. Ut si v.g. communem civem salutem consequuturum esset certum, si insumeret tria millia ducatorum in quadam medicina, ille non tenetur insumere. Per hoc patet ad argumentum. Nam quanvis illud medium sit proportionatum secundum rectam rationem, et ex consequenti licitum, est tamen extraordinarium.»

nado o desproporcionado vendrá marcada por los recursos disponibles y las necesidades existentes, y el punto de corte deberá ser establecido por quienes tienen la obligación de gestionar eficientemente el dinero público. Esos puntos de corte son éticamente justificables cuando están correctamente hechos, han sido establecidos por quien tiene autoridad para ello, y se aplican por igual a toda la población, evitando la segregación, marginación o discriminación de unos respecto de otros.

3. El conflicto entre vida y no-maleficencia (eficacia)

En este caso el binomio es *indicado/contraindicado*. Aquí la relación no es coste/beneficio sino riesgo/beneficio. Las terapias que no producen beneficio y sí perjuicio, o aquellas en que la relación riesgo/beneficio no es adecuada, no hay duda de que están contraindicadas. Éste es un juicio técnico que compete al profesional, quien ha de establecerlo de acuerdo con los métodos de determinación de eficacia y seguridad de los procedimientos médicos.[41] El resultado de este nuevo enfoque es hoy conocido con el nombre de «medicina basada en la evidencia».[42] Nunca hay obligación moral de poner un tratamiento de eficacia no probada, aun en el hipotético caso de que ello pudiera acortar la vida. Por el contrario, está perfectamente indicado el administrar un tratamiento eficaz para controlar los síntomas de los pacientes cuando resultan refractarios a las terapéuticas convencionales, por más que pueda producir un acortamiento de la vida. Este es el caso de la llamada «sedación paliativa».[43]

La determinación de que algo es maleficente no puede establecerse más que por procedimientos técnicos, es decir, utilizando métodos adecuados. El objetivo de tales métodos es «probar» la eficacia de los productos o procedimientos. En principio, nada puede considerarse eficaz si no lo ha probado. Esto permite dividir a los procedimientos en tres grupos. Uno primero es el de aquellos que han probado su eficacia mediante un procedimiento adecuado. Estos son los que, en el rigor de los términos, cabe llamar productos o procedimientos «clínicos». Sólo

[41] Sackett DL, R. Haynes B, Guyatt GH, Tugwell P. (1991). *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine*. Boston-Toronto-London, Little, Brown and Company.

[42] Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Brian Haynes R. (1997). *Medicina basada en la evidente: Cómo ejercer y enseñar la MBE*. Madrid, Churchill Livingstone.

[43] Gracia D. (2005). Morir a tiempo: La eutanasia y sus alternativas. *Claves de Razón práctica* nº 152 (Mayo):10-18.

merecen este calificativo cuando han probado su eficacia diagnóstica o terapéutica, a través de procedimientos como, por ejemplo, el ensayo clínico. Cuando aún no han demostrado eficacia porque están en fase de experimentación, debe denominárselos productos «experimentales». Y cuando no tienen eficacia probada, ni tampoco están en fase de experimentación, debe denominárseles productos o prácticas «empíricas». Ni que decir tiene que sólo cabe considerar maleficentes o beneficentes los primeros.[44]

La maleficencia que acabamos de definir es la que cabe denominar objetiva. Ella es la que permite decir que un producto está indicado o contraindicado. Utilizar los términos indicación o contraindicación a propósito de los productos meramente empíricos, carece de todo sentido. Si son meramente empíricos, se desconocerá si están indicados o contraindicados. Y un principio general es que nunca hay obligación moral de poner un procedimiento que no esté claramente indicado, por más que tampoco se sepa si está contraindicado, o aunque se tenga constancia de que no lo está (como sucede en el placebo y en muchos de los llamados medicamentos de complacencia).

El término maleficencia tiene una segunda acepción. Se trata de que algo que está objetivamente indicado, puede considerarlo maleficente una persona concreta. Esto sucede, por ejemplo, con el caso de las trasfusiones sanguíneas en testigos de Jehová. Por más que nadie duda de su eficacia, esas personas rechazan su aplicación por motivos religiosos. Mi opinión es que en estos casos los términos indicación y contraindicación están mal utilizados. En una persona que sufre una hemorragia aguda masiva, la trasfusión de sangre está indicada, por más que ella se niegue el procedimiento por razones de conciencia. Lo que ahí está en juego no es la indicación, sino la autonomía, y por tanto lo correcto es decir que para él se trata de un procedimiento «extraordinario», por más que esté indicado.

4. El conflicto entre vida y beneficencia (efectividad)

Finalmente, está el conflicto entre la vida y la efectividad de los procedimientos. Es el binomio *útil/fútil*. Y de nuevo hay que comenzar pre-

[44] Gracia D. (1998). Investigación clínica. En: Gracia D. *Ética y Vida: Estudios de bioética*. Vol. IV, *Profesión médica, investigación y justicia sanitaria*. Bogotá, El Buho, 77-110.

cisando la terminología. En latín, *futilis* es lo contrario de *utilis*. Existe también el término *inutilis,* sin que sea posible establecer una clara diferencia entre ambos, que vienen a significar cosa inservible, sin servicio o sin utilidad. En español existen también ambos términos, «inútil» y «fútil», si bien este último tiende a ser cultismo. Generalmente se les toma como sinónimos, pero en 2011, Ricardo Abizanda Campos y Elsa González Estéban llamaron la atención sobre sus diferencias de significado.[45] La tesis de estos autores es que «medios adecuados podrán mostrarse útiles o inútiles para alcanzar ese objetivo [propuesto], mientras que medios fútiles no podrán alcanzarlo nunca por ser inapropiados para conseguirlo. En la literatura podemos encontrar algunos ejemplos ilustrativos, y podríamos señalar el siguiente por nuestra parte: un tratamiento antibiótico determinado podrá resultar útil o inútil para combatir una neumonía y revertir la situación del paciente. Un tratamiento con polivitamínicos nunca logrará curar, por sí mismo, la misma neumonía. En el primer caso nuestro tratamiento puede que haya sido inútil, en el segundo siempre habrá sido fútil.»[46]

La distinción semántica que proponen Abizanda y González es, cuando menos, problemática, y desde luego se aparta del sentido que se suele dar al término futilidad en ética médica. La definición más precisa de futilidad se debe a un intensivista, LJ Schneiderman y dos bioeticistas, NS Jecker y AR Jonsen.[47] Su tesis es que la futilidad se define por criterios cualitativos y cuantitativos. Cuando un tratamiento, como sucede con frecuencia con las técnicas de soporte vital, mejora la situación funcional de una parte del cuerpo, pero no beneficia al paciente como un todo, el tratamiento debe considerarse fútil. Esto permite considerar fútil todo tratamiento en pacientes permanentemente inconscientes, o aquellos otros necesitados permanentemente de tratamiento médico intensivo. Por otra parte, en el orden cuantitativo, los autores proponen considerar fútil toda intervención o tratamiento que tenga menos de un 1% de probabilidad de beneficiar al paciente.

---

[45] Abizanda Campos R, González Estéban E. (2011). Inutilidad y futilidad en la asistencia clínica: Sinonimia o conceptualidad distinta. En VVAA. *Bioética, reconocimiento y democracia deliberativa*. Granada, Comares, 19-28.

[46] Abizanda R, art. cit., p. 20.

[47] Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. (1990). Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med*. 15;112(12):949-54. Cf. también: Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. (1996). Medical futility: response to critiques. *Ann Intern Med*. 15;125(8):669-74.

Este tema de la futilidad entró en la bioética moderna de la mano de uno de los firmantes del anterior trabajo, Albert Jonsen, antiguo moralista jesuita y buen conocedor de la tradición moral católica. Uno de los hitos de esa tradición fue el cardenal Juan de Lugo, perteneciente a su misma orden. Lugo se planta el caso de una persona que está en lo alto de un edificio en llamas. Advierte que tiene agua para apagar parcialmente en fuego pero no de modo total, de modo que utilizarla sólo serviría para prolongar algo su vida. ¿Tiene esa persona obligación de utilizar el agua? La respuesta de Lugo es negativa, «porque la obligación de conservar la vida por medios ordinarios no significa que haya obligación de utilizar medios que la preservan tan poco, que puede ser tenido por nada (*quae moraliter pro nihilo reputatur*)».[48] Ni que decir tiene que las intervenciones con una probabilidad de éxito del 1% se hallan necesariamente en esa misma situación, y por tanto pueden considerarse fútiles.

La futilidad no sólo se distingue de la proporcionalidad o del carácter proporcionado o no de un procedimiento, y por tanto de la eficiencia, sino también del criterio de eficacia, y por consiguiente de su condición de indicado o contraindicado. Lo fútil no se identifica con lo contrarindicado, ni con lo extraordinario, ni tampoco con lo desproporcionado. Hay muchos procedimientos fútiles que no están contraindicados. La futilidad aparece cuando algo que en principio está indicado, deja de producir beneficios al paciente, o los produce en grados mínimos, a costes no sólo económicos sino también personales, muy elevados. En este sentido, cabe decir que la futilidad tiene mucho que ver con la efectividad de los procedimientos. Echando mano de la sugerencia de Avizanda, pero en sentido opuesto al que él utilizó, habría que decir que los procedimientos ineficaces o de eficacia no probada son inútiles, pero que los inefectivos son fútiles. Futilidad lo es siempre en una persona concreta y en una situación concreta. Algo que resulta útil para otras personas o en otras situaciones, en esta concreta deja de serlo. Lo eficaz puede ser sin embargo fútil debido a su falta de efectividad. Como es bien sabido, la diferencia entre eficacia y efectividad está en que la eficacia se mide en condiciones ideales, de laboratorio, en tanto que la efectividad se mide en condiciones reales. Un fármaco muy eficaz en el laboratorio, puede ser inefectivo para una persona, cuando ésta no se lo puede tomar, bien

[48] J. de Lugo (1868-9). *Disputationes Scholasticae et Morales* (ed. nova, Parisiis, Vivès), *Vol. VI, De iustitia et iure,* Disp. X, Sec. 1, n. 30.

por el modo de administración, o por el precio o por cualquier otra circunstancia.

VI. EL PROBLEMA RECURRENTE: LA VOLUNTARIEDAD DEL ACTO

Hemos visto distintos tipos de LET, de acuerdo con los valores en conflicto. Un valor es siempre el de la vida, y el otro varía según las épocas históricas y las situaciones concretas. Es indudable que la vida es un valor en sí, intrínseco, como decía Moore, y que por tanto tenemos obligación de respetar. De ahí que nunca podamos querer directamente la lesión de ese valor. Siempre habremos de hacerlo de modo indirecto, porque otros valores nos obligan a hacerlo. En principio, *prima facie,* como diría Ross, todos los valores positivos exigen su realización. Pero cuando entran en conflicto, sólo uno puede prevalecer *de facto.* Todos los valores exigen su realización *prima facie,* pero sólo uno puede realizarse *de facto.* Pues bien, cuando esto sucede, es claro que lo hacemos no por gusto sino por necesidad; es decir, lo que queremos es realizar el valor que consideramos prioritario, no lesionar el otro. Este es el tema del *voluntario indirecto* o del *principio del doble efecto*, que aquí es de enorme aplicación.

Este principio tiene una larga historia que se remonta al viejo Aristóteles. En efecto, éste, al comienzo del libro tercero de la *Ética a Nicómaco,* se ocupa del tema de la «voluntariedad» de los actos humanos. Distingue cuatro tipos de actos que llama, respectivamente, «voluntario» (*hekoúsios*), «involuntario» (*akoúsios*), «no voluntario» (*ouk hekoúsios*) y «mixto» (*miktós*). No es éste el momento de entrar en qué entiende Aristóteles por voluntario, que no es exactamente lo que hoy tenemos por tal. Baste decir que para él también los animales y los niños gozan de esta propiedad. Quizá por eso sería mejor traducir ese término por «intención» —el *intendere* latino, la *intentio*—, y decir que en el ser humano esa tendencia es, a diferencia del animal y del niño, racional, con lo que entonces sí puede identificarse con lo que nosotros hoy definimos como voluntad.

Después de distinguir los dos primeros tipos de actos, los voluntarios y los involuntarios, Aristóteles se plantea el problema de si hay actos que son voluntarios en un sentido pero involuntarios en otro u otros. Esto es lo que llevó a los teólogos medievales a distinguir en el mismo Dios

dos tipos de voluntad, que denominaron, respectivamente, «voluntad de beneplácito» y «voluntad permisiva», expresiones que se han solido simplificar en castellano con los términos «querer» y «permitir». No es lo mismo querer que permitir. Lo que se permite se quiere, pero sólo indirectamente. Ni que decir tiene que ésta es una distinción fundamental en ética, dado que los valores, como ya hemos visto, entran en conflicto, de modo que en situaciones concretas hay uno que queremos realizar, y otro cuya lesión o no realización permitimos. Esto sucede siempre que hay conflicto entre los deberes que Ross denominaba *prima facie,* y que por tanto no pueden realizarse a la vez, de modo que el deber *de facto* será sólo uno, aquel que queramos realizar, quedando la lesión del otro no directamente querida pero sí permitida.

Vengamos al análisis de los actos intermedios o «mixtos», aquellos que son voluntarios, pero sólo indirectamente. Es una voluntariedad ambigua, dudosa, que Aristóteles describe así: «Lo que se hace por temor a mayores males o por una causa noble —por ejemplo, si un tirano mandara a alguien cometer una acción denigrante (*aiskhrós*), teniendo en su poder a sus padres o sus hijos y éstos se salvaran si lo hacía y perecieran si no lo hacía—, es dudoso (*amfisbétesin)* si debe llamarse involuntario o voluntario. Algo semejante ocurre también cuando se arroja al mar el cargamento en las tempestades: en términos absolutos, nadie lo hace de grado, pero por su propia salvación y las de los demás lo hacen todos los que tienen sentido. Tales acciones son, pues, mixtas (*miktaì*), pero se parecen más a las voluntarias, ya que son preferibles en el momento en que se ejecutan, y el fin de las acciones es relativo al momento».[49]

En este texto Aristóteles aduce dos ejemplos. Uno es el de un capitán de barco que tiene que arrojar al mar su cargamento a fin de no naufragar. Es evidente que lo hace no porque quiera tirar la carga sino porque no tiene más remedio a la vista de las circunstancias. Quiere, pero no quiere. Propiamente no quiere, sólo permite. Su voluntad es permisiva, no de beneplácito. El otro ejemplo es algo más complicado. Se trata del tirano que manda a alguien cometer una acción denigrante a fin de salvar a su familia. Aquí la cuestión está en si puede o no cometer la acción denigrante. Aristóteles no dice que no pueda. Lo deja en duda. Parece decirnos que desde luego esa acción no puede quererse directamente, con voluntad de beneplácito, pero que en cualquier caso sí puede permitirse. De ahí que añada: «Son, pues, tales acciones voluntarias, aunque quizá

[49] *Et Nic* III 1: 1110 a 4-13.

en un sentido absoluto sean involuntarias: nadie, en efecto, elegiría ninguna de estas cosas por sí mismo (*kath' autó*)».[50]

El tema no hay duda de que le preocupa y que, además, se le resiste. No acaba de ver claro si en el primero de los casos el ser humano debe evitar la comisión de algo que es denigrante o indigno, aun a costa de su vida o de la de otros. Y escribe: «Por esta clase de acciones los hombres reciben a veces incluso alabanzas, cuando soportan algo denigrante o penoso por causas grandes y nobles; o bien, a la inversa, censuras, pues soportar las mayores vergüenzas sin un motivo noble o por un motivo baladí es propio de un miserable. En algunos casos, si bien no se tributan alabanzas, se tiene indulgencia cuando uno hace lo que no debe sometido a una presión que rebasa la naturaleza humana y que nadie podría soportar. Hay quizá cosas, sin embargo, a las que no puede uno ser forzado, sino que debe preferir la muerte tras los más atroces sufrimientos: así, resultan evidentemente ridículas las causas que obligaron al Alcmeón de Eurípides a matar a su madre. En ocasiones es difícil discernir qué se ha de preferir a qué, y qué se ha de soportar mejor que otra cosa; pero es más difícil aún ser consecuente con el propio juicio, porque casi siempre lo que esperamos es doloroso y aquello a que se nos quiere forzar vergonzoso, por lo que se alaba o se censura a los que se han sometido o no a la violencia».[51]

El párrafo es lo suficientemente sinuoso y complejo como para pensar que no ha sido compuesto de corrido ni, quizá, por la misma mano. Como es bien sabido, los textos aristotélicos son el resultado de la enseñanza de muchos años y de varias generaciones de maestros en el Liceo. La cuestión es si hay valores que pueden ser lesionados en caso de conflicto con otros valores. De modo absoluto, la respuesta es, ciertamente, un no. No se puede querer la lesión de valores. Esto parece sobradamente claro en el texto. La cuestión está en si puede permitirse, caso de conflicto con otro valor que se considere superior o preferible en un momento concreto. Quienes están dispuestos a sufrir o incluso a morir «por causas grandes y nobles» no hay duda de que merecen alabanza. Pero merecen indulgencia quienes hacen lo que no deben cuando están sometidos «a una presión que rebasa la naturaleza humana y que nadie podría soportar». No parece, pues, que estos últimos merezcan un juicio moral negativo. En cualquier caso, Aristóteles dice que «quizá hay cosas

[50] *Et Nic* III 1: 1110 a 17-19.
[51] *Et Nic* III 1: 1110 a 19-33.

a las que no puede ser uno forzado, sino que debe preferir la muerte tras los más atroces sufrimientos». No dice cuáles, y añade que «en ocasiones es difícil discernir qué se ha de preferir a qué, y qué se ha de soportar mejor que otra cosa». Habida cuenta de su principio de que «el fin de las acciones es relativo al momento», parece necesario concluir que el juicio debe tener en cuenta las circunstancias concretas del caso, y que por tanto no puede resolverse sólo a la vista de los valores en juego. La decisión correcta será aquella que se haya tomado tras un adecuado proceso de deliberación, en el cual un elemento fundamental es el tiempo. Las decisiones tienen su *kairós*.

Me he extendido en este punto, porque de él cabe concluir varias cosas muy importantes. Primera, que los valores que han de orientar la conducta humana pueden entrar en conflicto entre sí, y que en ese caso uno debe quererse directamente, y la lesión del otro o de los otros sólo puede quererse indirectamente, es decir, permitirse. Segundo, que las decisiones son siempre concretas, situadas, y que por tanto la ponderación de los valores en conflicto debe hacerse en cada caso. Es posible que haya algunos valores que por su importancia deban prevalecer siempre, y por los que sea necesario dar la vida, pero Aristóteles no dice cuáles son ellos. Esto es importante, pues más adelante, a partir de esta descripción aristotélica, se elaboró toda la teoría del voluntario indirecto o del principio del doble efecto. Y entre las condiciones que suelen ponerse para la aplicación de este principio, una de ellas es que lo elegido no sea «intrínsecamente malo». En la teología moral escolástica se ha entendido por tal todo aquello que va contra la ley natural, como por ejemplo poner fin a la vida de una persona, incluso a petición de ésta y en situación vital desesperada. Pues bien, me interesa decir que en Aristóteles no hay nada de esto. No está el concepto de intrínsecamente malo, ni de ley natural. Es importante tener en cuenta que esa cláusula, la de que la acción elegida no sea intrínsecamente mala, es posterior y no se encuentra en el origen de este problema.

Los textos aristotélicos pasaron a la tradición teológica cristiana a través, sobre todo, de Tomás de Aquino. Él se hace eco tangencialmente de la distinción entre actos directa e indirectamente queridos en varios lugares de su obra. Uno es a propósito del estudio de la voluntad. Allí dice que algo puede estar producido por otra cosa de dos modos, directa e indirectamente. Algo está producido directamente por otro cuando éste es el agente directo de aquello, como el calentar del calor. Decimos, por el contrario, que algo está producido indirectamente, cuando el agente

no lo produce directamente, como el hundimiento de un buque decimos que se debe al capitán si este ha dejado de dirigir la nave. Tomás de Aquino añade que en este último caso el capitán será responsable del hundimiento si estaba en su potestad el evitarlo, pero si no podía dirigir la nave o no se le había encomendado ese menester, no se le culparía por el hundimiento del barco.[52]

El tema vuelve a salir a propósito de la pasión como privativa de voluntariedad de los actos humanos. Tomás de Aquino, como siempre, comienza distinguiendo: *Primo quidem, quod aliquid potest esse voluntarium vel secundum se, sicut quando voluntas directe in ipsum fertur: vel secundum suam causam, quando voluntas fertur in causam et non in effectum, ut patet in eo qui voluntarie inebriatur; ex hoc enim quasi voluntarium ei imputatur quod per ebrietatem committit. Secundo considerandum est quod aliquid dicitur voluntarium directe, vel indirecte: directe quidem, id in quod voluntas fertur; indirecte autem, illud quod voluntas potuit prohibere, sed non prohibet*.[53] Algo puede ser voluntario, por tanto, *secundum se* y *secundum suam causam.* Este último es el que se ha llamado en la tradición «voluntario *in causa*». Esta terminología es distinta, pero muy próxima a la que utiliza luego, al distinguir el voluntario directo del voluntario indirecto, como había hecho en el párrafo anteriormente citado.

Los dos textos citados pertenecen a la sección primera de la segunda parte de la *Suma Teológica,* la dedicada a la ética general. En la segunda sección, dedicada a la parte especial, el tema sale varias veces, a propósito, sobre todo, de las acciones contrarias a la vida. Una es a propósito de si es lícito matar a otro en legítima defensa. Y responde diciendo que *nihil prohibet unius actus esse duos effectus, quorum alter solum sit in intentione, alius vero sit praeter intentionem. Morales autem actus recipiunt speciem secundum id quod intenditur, non autem ab eo quod est praeter intentionem, cum sit per accidens*.[54] Aquí la terminología no es, pues, la de directo e indirecto, sino querido *per se* y querido *per accidens,* algo que se repite en otros lugares de la obra.[55] En *De malo,* Tomás de Aquino lo expone con mayor claridad: «Lo que tiene causa *per se* es intentado por su causa, en cambio lo que surge al margen de la intención del agente no es

[52] *S Th* I-II q.6, a.3.
[53] *S Th* I-II q.77, a.7.
[54] *S Th* II-II q.64, a.7.
[55] *S Th* II-II q.43, a.3; I-II, q.72, a.1.

efecto *per se* sino *per accidens*; por ejemplo, la excavación de un sepulcro es causa por accidente del hallazgo de un tesoro, pues se logró al margen de la intención del cavador del sepulcro».[56]

Poco después de analizar en la *Summa Teologica* el caso de la legítima defensa, Tomás de Aquino se pregunta si es lícito mutilar un miembro para salvar todo el cuerpo. En este caso se trata no de dos vidas sino de la misma vida. Es evidente que la mutilación no es lícito quererla por sí misma, puesto que es antinatural, pero sí indirectamente, para bien de todo el cuerpo.[57]

Todo este tema de la voluntariedad de nuestros actos es importante, porque las éticas modernas, que han dejado atrás la teoría de la ley natural y la existencia de actos intrínsecamente malos por su materia, sólo reconocen algo que siempre es malo y de modo absoluto, y es la mala voluntad. Kant lo dijo con toda claridad, y desde entonces hasta hoy nadie lo ha puesto en duda. «En ningún lugar del mundo, pero tampoco siquiera fuera del mismo, es posible pensar nada que pudiese ser tenido sin restricción por bueno, a no ser únicamente una *buena voluntad*»[58] No hay nada que sea por su objeto intrínsecamente malo. Tampoco el poner fin a la vida de otra persona, o el acortar su duración. Lo que siempre será malo es querer eso *per se,* directamente, porque es lesionar un valor muy importante, la vida de una persona. Pero no cabe duda de que en caso de conflicto con otro valor, como el bienestar, o la calidad de vida, o la voluntad expresa del paciente, o la poca utilidad del procedimiento, la duración de la vida puede ceder. Lo que es fundamental es que esa lesión del valor vida no la queramos directamente, que lo directamente querido sea la realización de un valor que en esa situación parece superior, y que esto se halle solamente permitido o querido *per accidens*. Esta doctrina, presente ya en Aristóteles, sigue conservando toda su vigencia.

La reflexión de la última centuria ha aportado algo más al debate sobre la voluntariedad de los actos y la distinción entre querer y permitir. En todas las exposiciones que hemos analizado, el problema se plantea de un modo claramente «dilemático». Se supone que hay dos valores, que ambos entran en conflicto y que es necesario elegir uno en detrimento del otro. Lo que la doctrina expuesta dice es que no puede quererse

---

[56] *De malo* a.3 c. En: Santo Tomás de Aquino (2003). *Opúsculos y cuestiones selectas,* II Filosofía (2), Madrid, Biblioteca de Autores Cristianos, 647.

[57] *S Th* II-II q.65, a.1.

[58] Immanuel Kant (1996). *Fundamentación de la metafísica de las costumbres,* 393 5-7. Barcelona, Ariel, 117.

directamente la lesión de ninguno de los valores, razón por la cual se quiere aquel por el que se opta y la lesión del otro sólo se permite.

Pero tales planteamientos son, además de poco realistas, incorrectos en un punto fundamental. Son poco realistas, porque resulta extremadamente raro que un conflicto de valores tenga sólo dos cursos de acción posibles. Los cursos de acción suelen ser muchos, y el primer deber consiste siempre en identificar tantos cuantos sean posibles. De ellos, dos serán los que cabe llamar «cursos extremos», que consistirán siempre en la opción por uno u otro de los dos valores en juego, con la lesión completa del contrario. Pero entre ellos habrá sin duda otros cursos que cabe llamar «intermedios». Estos son los más interesantes desde el punto de vista ético, ya que tienen como objetivo salvar ambos valores en conflicto o lesionarlos lo menos posible. Entre ellos se encontrará con toda probabilidad el «curso óptimo». Y cuando esto no sucede, habrá que irse a un curso extremo, pero llevados por el fracaso de los cursos intermedios, no directamente. Lo que no es correcto, a pesar de que naturalmente tendemos a ello, es reducir artificialmente todos los cursos de acción a sólo dos, que además serán los extremos, de modo que luego tengamos que optar por uno de ellos con lesión completa del opuesto.

Todo lo dicho cabe resumirlo diciendo que lo querido ha de ser siempre la realización del curso óptimo, el que promueva más la realización de los valores en conflicto o los lesione menos. Eso es lo único que puede quererse, la más y mejor posible realización de valores, de todos los valores en juego. La lesión no puede quererse sino sólo permitirse. Este permiso, por otra parte, no es absoluto sino que tiene límites muy estrictos, ya que obliga a buscar la menor lesión posible de los valores en juego. Querer, no puede quererse más que el curso óptimo.

ALGUNAS CONCLUSIONES

Para llevar a cabo la tarea que se acaba de señalar, es necesario proceder de forma metódica, analizando detalladamente los hechos, identificando los valores en juego y teniendo en cuenta las circunstancias del caso y las consecuencias previsibles. El modo de articular todos estos elementos se llama «deliberación», y el objetivo o término es la «prudencia» o la «responsabilidad». De lo que se trata es de tomar una decisión responsable o prudente, o varias, ya que no está dicho que todo el mundo tenga que tomar la misma. El problema no está en que sean una o varias,

sino en que sean prudentes o imprudentes. Varias decisiones distintas entre sí pueden ser prudentes, y también todas pueden ser imprudentes. La prudencia no se identifica con la unanimidad, ni la imprudencia con la variabilidad.

La deliberación es un procedimiento muy clásico. Está ya en Aristóteles. Pero conviene no confundir la deliberación actual con la clásica. La deliberación clásica fue siempre aristocrática, elitista. Sólo ciertos sujetos especialmente cualificados tenían la capacidad de deliberar. Ellos eran los líderes naturales de los demás, y por eso en ellos debía residir la prudencia. Eran los sacerdotes, los políticos o gobernantes, los médicos. De ahí el paternalismo ancestral de todas estas profesiones. La deliberación actual no puede ser así. Tiene que ser democrática. ¿Cómo? Incluyendo en la deliberación, bien de forma actual o virtual, a todos los afectados por una decisión o una norma. La deliberación ha de tener en cuenta a todos los que ahora se llaman *stakeholders*. Y cuando la cuestión es importante, conviene que además se haga colectiva, como sucede en los comités de ética. Es muy probable que en el grupo que delibera no puedan estar presentes todos los afectados por la decisión, pero en ese caso quienes están en él tienen la obligación de representarlos y hacerlos presentes virtualmente. Se trata de una «democracia representativa», pero en un sentido muy distinto al hoy usual.

Frente a dogmatismo y a trivialización, deliberación. Ésta es la fórmula para resolver los problemas morales, también los relativos a la limitación del esfuerzo terapéutico.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por tan sugestiva conferencia donde centra el «*ethos*» para resolver el conflicto entre valores, y las diversas vías para orientar el quehacer médico. La 1ª se basa en la «*autonomia del paciente*» capaz de decidir sobre los medios ordinarios o extraordinarios en su tratamiento, recordando al P. Vitoria y la Escuela de Salamanca. La 2ª via la de la «*eficacia probada*». *La Medicina basada en la evidencia*, en la prueba, requiere una serie de ensayos clínicos para su aceptación. Pero a veces nos encontramos con emergencias como en la actual *epidemia de Ebola*, que a pesar de ser detectado en 1976, según la Dra Gral de la OMS «*seguimos con las*

manos vacías en cuento al tratamiento y vacunas». Mientras quedaba limitado a territorios africanos, en vez de afrontar el problema en su origen, no se invirtió, pues aquellos países no podían pagarlo, ahora nos lamentamos cuando nos afecta. Los tratamientos que se emplean no tienen la eficacia probada como los anticuerpos monoclonales: el *Zmapp, Zmab*, de complicada obtención e insuficientes ante la demanda. No se conocen bien los resultados y los efectos secundarios. El fármaco como el «*favipiravir*» parece que disminuye la carga viral, al interferir su replicación, así como *cibor* y derivados. Otras dianas terapéuticas sobre la polimerasa VP35, y la matriz VP24, están en estudio. Sobre las *vacunas* las realizadas en USA y RU, algún gen del Ebola tipo Zaire y Sudan, se introduce en el genoma de adenovirus de primates, el Ad3 ZEBOV. Hay unos 70 voluntarios como cobayas humanas en su prueba, y la vacuna canadiense que utiliza el virus de la estomatitis vesicular, del ganado, SV ZEBOV rVSV. Estamos en estudios iniciales, ante una emergencia que según el Dtor Adjunto de la OMS Bruce Aylword podría causar, si no se ayuda y actúa adecuadamente, entre 5,000 a 10,000 casos semanales. Hay pues que preguntar a los expertos en ética cual es la actitud responsable. La 3ª via la *eficiencia*, coste beneficio y la 4ª *efectividad* en condiciones reales, tenemos un reciente ejemplo con el coste autorizado del tratamiento de la Hepatitis C, podría llegar hasta 60,000€, y se podría aminorar con entendimiento con la Industria farmacéutica. Aquí surge la responsabilidad de quien prescribe y quien autoriza, de si se actúa como administrador con arreglo a unas normas ante recursos o como gestor, conociendo la realidad, estableciendo una planificación, la ejecución, e introducir la «*cultura de la evaluación*», evitando la ineficacia que puede estimarse entre un 20 a 40% del gasto. Muchas gracias por sus consideraciones éticas, con la brillantez acostumbrada, que sirven al ejercicio profesional, según Roy Porter «*contribuyen al mas grande beneficio de la humanidad*».

Prof. González de Posada

En primer lugar, mi felicitación al Dr. Diego Gracia por la magnífica conferencia que nos ha ofrecido.

Un breve comentario inicial para destacar tres aspectos de especial significación que me han satisfecho singularmente.

Uno. La estructuración de los valores en conflicto con el valor de la Vida.

Dos. La precisa conceptualización de dichos valores.

Tres. El oportuno y adecuado recurso a la doctrina de la Escuela salmantina de San Esteban del Siglo XVI, constituida en fundamento de teología moral católica.

En este marco desearía formular una pregunta: ¿Todos los valores referidos tienen, valga la aparente redundancia, el mismo 'valor'? ¿No existe ningún tipo de jerarquización o de prelación entre ellos?

Reitero mi enhorabuena y mi gratitud.

Prof. Rodríguez Rodríguez

La excelencia académica se produce no sólo por la sumación de la de cada uno de sus académicos, sino por la sinergia multiplicadora que se origina, y en ese mecanismo, sin duda, tiene un valor esencial el profesor Gracia Guillén. Este hecho lo avala, sin duda la conferencia que acaba de pronunciarnos y las intervenciones que ha producido.

Quisiera plasmar o preguntar, hasta qué punto la subjetividad, y no exclusivamente la objetividad, está enmarcada en el pensamiento de la bioética. Estos hechos son muy anteriores a los valores que hoy centran la bioética, pero a tenor de los dominicos de la escuela salamantina que ha plasmado y en relación de lo divino con lo humano la tesis de Alfonso María de Ligorio es que una persona que recibe la llamada vocacional, si no la sigue, es imposible una conclusión sálvica. Más, he ahí, que si una persona, una monja, que precisara de una inspección u observación, para salvar en ese momento, su vida terrenal, si afecta a su moralidad consagrada, entonces no está obligada a la mima. ¿Todo está supeditado en el valor, o en este caso es subjetivo?

Prof. Campos

Quiero intervenir muy brevemente para agradecer al Profesor Diego Gracia que traiga estos temas a la Academia y que nos invite a reflexionar y a pesar sobre ello. Mi pregunta al Profesor Gracia es la siguiente: ¿Cómo considera que deberíamos articular el riego y la oportunidad en el desarrollo de las nuevas terapéuticas en un marco tan rígido como el que actualmente existe en relación con la seguridad de los pacientes?

La historia de la medicina está plagada de avances en los que se ha asumido un riesgo en aras de una nueva posibilidad terapéutica, a veces con éxito y a veces no. En nuestros días las oportunidades terapéuticas de algunas nuevas terapias, como ocurre por ejemplo con la terapia con células y tejidos —a los que se considera medicamentos— y para los que se exigen idénticos criterios a cumplir que un fármaco de naturaleza química en sus ensayos y protocolos de seguridad, están quedando muy limitadas al querer eliminarse todo tipo de riesgo en su posible uso terapéutico Este es un tema de intenso debate y me gustaría saber qué vislumbra en este ámbito para el futuro el Profesor Gracia en relación con el equilibrio entre riego, oportunidad y seguridad.

LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO: PERSPECTIVA DESDE LA CLÍNICA

LIMITATION OF THE THERAPEUTIC EFFORT: A CLINICAL PERSPECTIVE

Por el Ilmo. Sr. D. ANDRÉS ESTEBAN DE LA TORRE

Académico Correspondiente

Resumen

Hay una clara tendencia en los últimos años, a fallecer en el entorno del hogar. Al mismo tiempo se produce el hecho aparentemente paradójico, de que las Unidades de Cuidados Intensivos son utilizadlas cada vez más, en un deseo por parte de los pacientes y los familiares de agotar las facilidades que pueden ofrecer las más avanzadas tecnologías. En muchos casos la UCI puede ser considerada como un ensayo terapéutico, que en ocasiones fracasa.

En ese momento se produce un paso fundamental desde los cuidados para restaurar la salud, hacia los cuidados paliativos, cuyo objetivo fundamental es asegurar el confort del paciente.

La limitación del esfuerzo terapéutico resulta una práctica frecuente en los pacientes que fallecen, y las Sociedades Científicas implicadas han realizado recomendaciones encaminadas, a que este proceso se lleve a cabo, siempre que sea posible, con la participación de la familia. Una comunicación reposada en un ambiente de privacidad, va a reducir la presión emocional y las secuelas en los familiares y los médicos.

Abstract

There is a clear trend in the past years, dies in the environment of the patient's home. The seemingly paradoxical fact that the intensive care units are produced at the same time use them more and more, in an attempt by patients and relatives run down facilities that offer the most advanced technologies. In many cases the UCI can be considered as a therapeutic trial, which occasionally fails.

At this moment occurs a fundamental step, from care to restore health to palliative care, whose main objective is to ensure the comfort of the patient.

The practice of the limitation of the therapeutic effort, it is a common practice in patients who die in the ICU, and scientific societies involved, have made recommendations aimed at that this process be carried out, wherever possible, with the knowledge of the family. A restful communication, with time to listen and ask, in an atmosphere of privacy, will reduce the emotional pressure and sequelae in relatives and doctors.

En los años 1940 la mayoría de la gente fallecía en su hogar. En un estudio realizado en 1949 sólo el 40% de los ciudadanos americanos mayores de 75 años morían en el hospital. En las siguientes décadas la reputación de los hospitales de ofrecer mayores probabilidades de supervivencia en los procesos agudos, incrementó la tendencia hacia su utilización, y consecuentemente la posibilidad de que el fallecimiento se produzca en estas instituciones. De hecho, en los últimos años de los 70 y durante los 80, más de la mitad de las muertes en USA ocurrieron en los hospitales mientras que la proporción de las que ocurrían en el hogar bajó hasta un 15%[1].

Sin embargo una serie de movimientos sociales y la expansión de los cuidados paliativos a los domicilios hace que entre 1989 y 2007 la proporción de muertes en el domicilio aumenta desde el 15% al 24%. Teno et al.[2] calcula un crecimiento desde el 30,7% en el 2000 hasta un 33,5% en el 2009. Paralelamente los datos del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), muestran un descenso de los que fallecen en el hospital desde el 41% al 35%. En desacuerdo con estas cifras Teno et al. encuentran un descenso desde el 32,6% al 26,9%. En cualquier caso parece que la incidencia de la muerte en el hospital está reduciéndose[3].

Al mismo tiempo el porcentaje de estancias en la UCI está creciendo en los pacientes graves. Las ventajas tecnológicas que para el soporte vital ofrecen, las cada vez más sofisticadas y eficientes medidas de ventilación mecánica y monitorización y por tanto de ofrecer respuestas terapéuticas inmediatas, han ido creciendo en estas áreas en los últimos años. Los datos del Darthmouth Atlas indican que la proporción de pacientes que han permanecido ingresados en una UCI durante al menos 7 días durante los últimos 6 meses de su vida ha subido desde el 15,2% en el 2007 al 16,7% en el 2010. En este mismo sentido Teno et al. 2, en su estudio encuentran que la utilización de la UCI en el último mes de vida se ha incrementado desde el 24.3% en el 2000 al 29,2% en el 2009.

¿A que debe esta actitud aparentemente contradictoria? Por una parte fallecen más pacientes en su hogar y menos en los hospitales, pero se utiliza más la Unidad de Cuidados Intensivos.

Pese a que los pacientes cada vez muestran su decisión de regresar a su hogar para morir, tanto ellos como su familia son reticentes a hacer esto sin intentar probar todas las ventajas que la tecnología más avanzada les puede ofrecer. El resultado es que un número sustancial de pacientes fallece en la UCI en medio de una intervención extraordinaria para intentar salvarles[4].

Bajo estas circunstancias, hemos de considerar la posibilidad de brindar a los pacientes no sólo todas las posibilidades de superar su proceso, sino en el caso de que esto fracase proporcionar los medios para fallecer con dignidad en la Unidad de Cuidados Intensivos, de acuerdo siempre que esto sea posible, con los deseos del paciente y de sus familiares.

¿Hay un problema de nomenclatura?

La nomenclatura más frecuentemente utilizada es la de withholding y withdrawing[5]. La primera de ellas se puede definir como la decisión explícita de no instituir una terapéutica medicamente apropiada, previendo que el paciente puede fallecer como resultado de esta decisión, mientras que la segunda es el cese o retirada de un tratamiento médico en actividad con la intención explícita de no sustituirlo por un tratamiento alternativo o equivalente. La realidad es que en cuanto a los resultados esperables no existe diferencia alguna, pero la práctica nos muestra que muchos médicos se encuentran más confortables con la primera opción.

En el 2003 se realizó en Bruselas una Conferencia de Consenso patrocinada por la Sociedad Europea de Cuidados Críticos, la European Respiratory Society y la American Society of Critical Care Medicine[6], dando carta de naturaleza al término «End of life care in the ICU», planteando como actuar una vez que se considere que el intento terapéutico ha fracasado y que por tanto,la única alternativa es prolongar el proceso de fallecimiento, para asegurar el confort del paciente en este período. En los últimos años esta nomenclatura junto a la de limitación del esfuerzo terapéutico ha venido siendo utilizada en todos los estudios observacionales y en las recomendaciones que se han venido generando en las propuestas de las Sociedades Científicas[7,8,9,10]. En este sentido va la recomendación 1418/99 of the Parlamentary Assembly of the Council of Europe «On protection of the human Rights and dignity of the terminally ill and the daying, states that the prolongation of the life is not the exclusive aim in medicine».

¿Qué consideramos que hacemos?

La primera información recogida al respecto sobre la aplicación de LET en las Unidades de Cuidados Intensivos se basó en la cumplimentación de cuestionarios enviados por correo[11,12,13]. En todos ellos se coincidía en que los fármacos vasoactivos eran la medida más frecuentemente retirada, entre un 70 y un 80% de los casos. Al mismo tiempo la ventilación mecánica era retirada o no aplicada en el 50% de los casos. También existía coincidencia entre un estudio en USA, otro en Canadá y un tercero en Europa en que el aspecto más valorado, para tomar una decisión, era la calidad de vida previa y la imposibilidad de sobrevivir al episodio actual. Resulta digno de atención que el coste y por tanto el gasto excesivo para la familia, representó un valor a considerar en la decisión en un 63% de las contestaciones en el estudio en USA, mientras que tan sólo lo fue en el 10% en el español. La presencia mayoritaria de la medicina privada en USA y de la pública en nuestro país parece la justificación fundamental en esta diferencia. Ante estos datos surge la duda de que se hace en la vida cotidiana frente a lo que puede ser únicamente lo que creemos que hacemos, como reflejan las encuestas.

¿Qué hacemos?

A este respecto hemos de dirigirnos a la información generada por los estudios prospectivos y observacionales como el realizado en un hospital universitario de California, Pendergast and Luce, entre 1992 y 1993, con 1711 pacientes ingresados en la UCI, de los que murieron 12%, encontraron que en el 90% de los 200 pacientes fallecidos se había utilizado algún nivel de limitación del esfuerzo terapéutico al final de su vida[14].

Unos resultados similares, son los encontrados por Sprung y col.[15] en el mayor estudio realizado hasta el momento sobre las prácticas al final de la vida en la UCI. En este estudio multicéntrico europeo, se incluyeron 31.417 pacientes admitidos en la UCI. De estos fallecieron 4.280 (14%) y en el 72,2% (3.086) de estos, lo hicieron tras limitarse o retirarse el soporte terapéutico. Los autores encontraron que se había interrumpido algún tratamiento (withholding) en un 38% de los casos, retirado (withdrawing) en el 33%, y había un 2% en los que se había actuado activamente para acortar el proceso de muerte.

En otro estudio realizado en seis unidades de cuidados intensivos españolas[16], que incluyeron 3.498 pacientes admitidos en la UCI, de los que fallecieron un 18,4%. Se limitó al esfuerzo terapéutico (withholding o withdrawing) en el 34,3% de los que fallecieron. Los pacientes fallecidos con LET tenían mayor edad, una mayor gravedad, medida por un índice de severidad (SAPS II) y tenían una estancia más prolongada (7,9 días v.s 11,8 días de media) que los que fallecieron sin LET. Unos meses después se publicaron los resultados de otro estudio multicéntrico realizado en Unidades francesas, encontrando que en una población de 7.304 pacientes admitidos en la UCI, con una mortalidad del 17%, se había realizado limitación o retirada de las medidas terapéuticas en el 68,7% de los fallecidos[17].

De igual modo, en un grupo de pacientes con fracaso multiorgánico, que fueron estudiados prospectivamente en un gran número de Unidades en España por Cabré y col, encontraron que hasta en un 71% de los fallecidos habían recibido algún tipo de LET[18]. Este estudio realizado siete años después del anterior español, analiza una población con diferente tipo de patología, y por ello no podemos considerarlo como muestra de la evolución de la actitud ante este problema.

Un aspecto que es necesario valorar de la actitud ante la situación en la que el tratamiento ha fracaso y se afronta el final de la vida del paciente es la importancia de la espiritualidad de médicos, pacientes y familiares. En el estudio de Sprung et al.[15] se ha recogido información sobre este relevante aspecto, dada la gran cantidad de países y grupos étnicos participantes. Estos autores encontraron que la retirada de medidas (withdrawing) ocurría más frecuentemente cuando el médico era católico (en el 53% de los pacientes fallecidos), que protestante (49%) o no tenía afiliación religiosa (47%). En el otro lado la limitación (withholding) ocurrió más a menudo que la retirada cuando el médico era judío (81%) que ortodoxo griego (78%) o musulmán (63%).

Comunicación con la familia

La siempre difícil toma de decisiones por parte de los médicos, para limitar o retirar las medidas de soporte a los pacientes en los que han fracasado a su intento de supervivir, puede o debe ser compartida con el paciente y los familiares. Hay que considerar que en la gran mayoría de los casos el paciente se encuentra sedado o con un bajo nivel de con-

ciencia. Incluso en el improbable caso de que recuperase la capacidad de comunicarse durante un corto período de tiempo, no podemos estar seguros de que se encuentre en condiciones mentales adecuadas para ser consultado. Tan sólo podemos contar con conocer los deseos que al respecto haya mostrado el paciente previamente. Esto puede ser por medio de un testamento vital, o referido por un pariente o amigo muy próximo. En cualquiera de los casos esto es inusual en nuestro medio. En el estudio español[16] tan sólo en un 9,3% de los pacientes fallecidos habían expresado su opinión sobre como deseaba que se procediese ante una situación así, de un modo explícito, directa o indirectamente. Por tanto contaremos como único interlocutor con algún miembro de la familia. En este punto no siempre es sencillo identificar el miembro de la familia que puede o debe asumir el papel de responsable para la toma de decisiones. En un estudio publicado recientemente en USA y realizado prospectivamente en California San Francisco Medical Center[19], sobre 230 responsables allegados, de pacientes ventilados mecánicamente y con alto riesgo de fallecer, encontraron que el candidato ideal para asumir este papel, era el que reunía las dos siguientes características: a) no haber tenido experiencia en casos anteriores como responsable en este tipo de decisiones y b) no haber mantenido conversaciones previas con el paciente acerca de sus preferencias en los cuidados de salud.

En cualquier caso, parece oportuno poder compartir con los familiares la decisión a tomar, y de hecho esto colabora a una mayor satisfacción tanto por parte de los mismos familiares como del equipo médico y a reducir en ambos casos el efecto traumático de esta situación. Sin embargo por parte de los familiares no siempre desean ser consultados. En el estudio realizado en Francia por Azoulay et al.[20] encuentran una pobre comprensión durante la entrevista con los miembros de la familia en el 35% de los casos, y pese a que el 91% de los médicos y el 83% de los no médicos consideran que se debe implicar a los familiares en la toma de decisión, tan sólo lo llevan a la práctica en el 39%. Al mismo tiempo sólo en el 47% de los casos los miembros de la familia mostraban interés en ser consultados.

En un estudio francés y otro español[16,17] se verificó la consulta a la familia, haciendo la diferencia entre acuerdo directo, acuerdo indirecto y no consulta. El primero era considerado cuando en conversación con la familia y de un modo explícito se produce un acuerdo libre sobre la inutilidad de continuar con las medidas de soporte y de cuya limitación se va a producir el fallecimiento. El segundo era considerado cuando se

coincide con los familiares en la inutilidad y molestia para el paciente de los esfuerzos que se están realizando, sin que se manifieste de modo explícito la limitación de las medidas. Por último se considera situación de no consulta cuando la decisión de no seguir con el esfuerzo terapéutico se da en unas circunstancias en las que la limitación o retirada se valora, por parte del equipo médico como puramente técnica. El acuerdo directo se realizó en el 40% de los casos en el estudio español y el 44% en el francés. El acuerdo indirecto en el 27% y 13% respectivamente.

No parece haber duda sobre el impacto que sobre las decisiones de la familia tiene la información que sobre la gravedad de la situación y sobre todo el pronóstico ofrece el médico responsable. Esta información, mantenida en las entrevistas sucesivas con la familia, tiene un gran peso tanto para la toma de decisión como para la satisfacción de la familia. De hecho en un estudio, no publicado, en nuestro centro, se compararon dos períodos de tiempo consecutivos. En el primero la información diaria a los familiares de los ingresados en la UCI era dada cada día por un médico diferente (el correspondiente médico de guardia) con los inevitables matices diferentes entre unos y otros sobre la situación del paciente. En el segundo la información fue asumida por un solo médico. Cuando se contaba con un informador múltiple comparado con el informador único, el acuerdo directo pasó del 27% al 60%, el indirecto del 35% al 5% y la decisión de no consultar desde el 31% al 15%. Por último la propuesta de LET partió de la familia en un 8% en la primera de las situaciones al 15% en la segunda. Por todo esto, resulta a todas luces recomendable establecer un diálogo continuado con los familiares, sobre estos temas, desde el principio de los cuidados intensivos en los pacientes con alto riesgo o de aquellos en los que sin presentarlo de inicio, sufren complicaciones durante su evolución que los incluye en ese grupo. La comunicación a este respecto es un marcador de la calidad ofrecida.

En este grupo de pacientes la admisión en la UCI es en muchos casos un «ensayo terapéutico». Sólo cuando este intento fracasa nos lleva a médicos y familiares a hacer un cambio en los objetivos, para pasar desde los cuidados para restaurar la salud a los cuidados paliativos. Este cambio que se ha denominado transición desde la cura hacia el confort, es uno de los aspectos más difíciles e importantes para los médicos y las enfermeras de la UCI. En este punto empieza a jugar un papel protagonista el incremento de la comunicación con los familiares y asegurar el confort del paciente evitando todo tipo de dolor y molestias que su situación y las medidas que se pueden utilizar puedan generar al enfermo.

ASPECTOS PRÁCTICOS

El manejo de sedantes, analgésicos y relajantes musculares para asegurar el confort del paciente, excede del tamaño de este manuscrito. Sin embargo, dado que una de las terapéuticas de mayor importancia en el soporte vital es la ventilación mecánica, y al mismo tiempo una de las más frecuentemente retiradas en todos los estudios publicados, podemos hacer una serie de consideraciones sobre una de las alternativas cada vez más utilizadas. El uso de la ventilación mecánica no invasiva durante el período final de la vida debe ser evaluado cuidadosamente, considerando el objetivo de los cuidados. Hay dos escenarios razonables. Uno se produce cuando un paciente rechaza específicamente la intubación, pero desea agotar otras ventajas de cuidados intensivos, con el objetivo de prolongar la vida. El otro se basa en utilizar la ventilación no invasiva como una técnica puramente paliativa, con el fin de minimizar la sensación de disnea. Cuando se plantea su utilización para esta última indicación, la ventilación no invasiva debe interrumpirse una vez que los síntomas que la motivaron dejen de ser percibidos por el paciente.

Ya hemos visto que en un número no despreciable de casos, no se consulta con la familia. Los motivos de que la consulta con la misma no se produzca en este porcentaje de casos, puede estar condicionado por a) no haber establecido una comunicación frecuente y sencilla con la familia; b) considerar la posibilidad de rechazo por parte de la familia, asociado a la generación de un conflicto que condicione todo el proceso y c) considerar la actuación en ese caso concreto como una decisión exclusivamente técnica. Por otra parte los posibles motivos de la familia para rechazar la propuesta, una vez que ha sido informada de las nulas posibilidades de sobrevivir al episodio actual, pueden ser a) la esperanza de que suceda un milagro; b) la confusión que pueden haber transmitido los informadores múltiples ó c) la necesidad de compensar carencias afectivas previas. Pero tenemos el punto de vista opuesto en el que es la propia familia la que propone la LET, o la que tras la información pronóstica aprueba la decisión generada desde el equipo médico. En este caso los motivos pueden ser a) evitar molestias inútiles al paciente; b) el cansancio generado por una espera sin objetivos temporales y con un stress enorme.

El aspecto económico, en términos de gastos excesivos sin ningún objetivo real, puede ser otro factor relevante en una medicina basada en el sector privado. Afortunadamente en nuestro país con un gran peso de la medicina pública, este aspecto no condiciona ni a médicos ni a los

familiares. Esto parece sustentado por los estudios mediante encuestas a los que nos referíamos al principio.

Las propuestas de actuación que se podría recomendar para la práctica clínica se basa para el equipo médico en: a) decisiones colegiadas y por mayoría absoluta del equipo, b) realizar consulta con la familia para lograr un acuerdo directo o indirecto, condicionado por las características de la familia que el médico deberá conocer mediante las conversaciones previas; c) información continua a la familia, de un modo sencillo y si es posible por el mismo interlocutor; d) monitorizar la actuación y los resultados para poder introducir modificaciones en la práctica; e) discusión colectiva para facilitar la evolución colectiva del grupo en este aspecto tan relevante.

La información a la familia requiere unas características que deberán ser cuidadas. La información en esta situación tan especial ha de ser realizada en un lugar que asegure la privacidad. Deberemos disponer de tiempo para escuchar y responder. Al mismo tiempo se ha de entender las emociones que sin duda rodearán este momento. Por último no se ha de olvidar referir a la familia, de la existencia de un acuerdo absoluto del equipo médico sobre el pronóstico del paciente, y por último transmitir la certidumbre de que podemos asegurar la ausencia de sufrimiento de su paciente.

Todo esto requiere del humanismo de todos los clínicos que trabajan en la UCI para proporcionar paz durante las horas finales de la vida del paciente y para aliviar al mismo tiempo a los miembros de la familia. Asegurar la muerte con dignidad en la UCI compondrá una porción muy relevante del arte de la medicina y en gran parte refleja su corazón mismo.

Los cuidados al final de la vida, que incluye la propia limitación del esfuerzo terapéutico, ha emergido como un área de conocimientos en la UCI y demanda el mismo alto nivel de conocimientos y competencia que otras áreas. En este ámbito se está mostrando cada vez más como un objetivo de investigación, de los programas de educación y de mejora de la calidad de los cuidados de los pacientes en situación crítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. D. J. Rothman. Where We Die. New Engl J Med 2014;370:2457-2460.
2. J. M. Teno, P. L. Gozalo, J. P. W. Bynum, N. E. Leland, S. C. Miller, N. E. Morden, T. Scupp, D. C. Goodman, V. Mor. Change in End-of-Life Care

for Medicare Beneficiaries. Site of Death, Place of Care, and Health Care Transitions in 2000, 2005 and 2009. JAMA 2013;309:470-477.
3. D. Cook, G. Rocker. Dying with Dignity in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2014;370:2506-2514.
4. J. M. Drazen. Decisions at the End of Life. N Engl J Med 2003;349:1109-1110.
5. D. Cook, G. Rocker, J. Marsahall, P. Sjokvist, P. Dodek, L. Griffith, A. Freitag, J. Varon, C. Bradley, M. Levy, S. Finfer, C. Hamielec, J. McMullin, B. Weaver, S. Walter, and G. Guyatt. Withdrawal of Mechanical Ventilation in Anticipation of Death in the Intensive Care Unit. N Engl J Med 2003;349:1123-1132.
6. J. Carlet, L. G. Thijs, M. Antonelli, J. Cassell, P. Cox, N. Hill, C. Hinds, J. M. Pimentel, K. Reinhart, B. T. Thompson. Challenges in end-of-life care in the ICU. Statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care: Brussels, Belgium, April 203. Intensive Care Med 2004;30:770-784.
7. D. R. Brush, K. A. Rasinski, J. B. Hall and G. C. Alexander. Recommendations to Limit Life Support. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:633-639.
8. D. B. White, L. R. Evans, C. A. Bautista, J. M. Luce, and B. Lo. Are Physicians' Recommendations to Limit Life Support Beneficial or Burdensone? Am J Respir Crit Care Med 2009;180:320-325.
9. Ll. Cabré, M. Casado, J. Mancebo. End-of-life care in Spain: legal framework. Intensive Care Med 2008;34:2300-2303.
10. SCCM Ethics Committee. Attitudes of Critical Care Medicine professionals concerning forgoing life-sustaining treatments. Crit Care Med 1992;20:320-326.
11. R. Abizanda, A. Corral, B. Belardi. Aspectos éticos de la Medicina Intensiva. Resultados de una encuesta de opinión. Medicina Intensiva 1994;102:521-526.
12. D. J. Cook, G. H. Guyatt, R. Jaeschke. Determinant in Canadian Elath care workers of the decision to withdraw life support from the critically ill. JAMA 1995;273:703-708.
13. T. J. Prendergast, J. M. Luce. Increasing medicine of witholding and withdrawal of life support from the critically. Am J Respir Crit Care 1997;155:15-20.
14. Ch. Sprung, P. Mara, H. H. Bulow. The importante of religious affiliation and culture on end-of-life decissions in European intensive care units. Intensive Care Med 2007;33:1732-1739.
15. A. Esteban, F. Gordo, L. F. Solsona, I. Alía. Withdrawing and witholding life support in intensive care units: a Spanish prospective multi-center observational study. Intensive Care Med 2001;27:1744-1749.
16. E. Ferrand, R. Robert, P. Ingrand, F. Lemaire, for the French CATAREA Group. Witholding and withdrawal of life support in intensive care units in France: a prospective Surrey. The Lancet 2001;357:9-14.
17. L. Cabré, J. Mancebo, J. F. Solsona, P. Saura, I. Gich, L. Blanch, G. Carrasco, M. C. Martín and the Bioethics Working Group of the SEMICYUC. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of Sequential Organ Failure Assessment score in decision making. Intensive Care Med 2005;31:927-933.

18.R. D. Troug, M. L. Campbell, J. Randall Curtis, C. E. Haas, J. M. Luce, G. D. Rubenfeld, C. H. Rushton, D. C. Kaufman. Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: A consensos statement by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008;36:953-963.
19.A. Majesko, S. Yeon Hong, L. Weissfeld, D. B. White. Identifying family members who may struggle in the role od surrogate decision maker. Crit Care Med 2012;40:2281-2286.
20.E. Azoulay, F. Pochard, S. Chevret, C. Adrie, D. Annane, G. Bleichner, C. Bornstain, Y. Bouffard, Y. Cohen, Marc Feissel, D. Goldgran-Toledano, c. Guitton, J. Hayon, E. Iglesias, l. M. Joly, M. Jourdain, C. Laplace, C. Lebert, P. Pingat, C. Poisson, A. Renault, O. Sánchez, D. Selcer, J. F. Timsit, J. R. Le Gall, B. Schlemmer. Half the family members of intensive care units do not want to share in the decision-making process: A study in 78 French intensive care units. Crit Care Med 2004;32:1832-1838.

PALABRAS FINALES SR. VICEPRESIDENTE

Es muy tarde y quiero ser muy breve, en primer lugar quiero felicitar al Prof. Esteban y al Prof. Diego Gracia y felicitarnos todos, por las dos conferencias de hoy que han sido totalmente extraordinarias, yo creo que ha quedado muy claro el respeto humano, el respeto a la vida humana es lo prioritario en bioética, y que efectivamente las nuevas técnicas de esfuerzo terapéutico extraordinarias como ha dicho el Prof. Gracia Guillén plantean problemas de ética y yo creo que él ha justificado muy bien los cuatro principios o vías, como él las ha llamado, el de la autonomía, el de la no-maleficencia, el de beneficencia y el de la justicia. El Prof. Rey Calero y el Prof. Rodríguez, me han quitado el hablar de la subjetividad, yo creo que todos estos principios son bastante subjetivos pero al final, como ha dicho muy bien el Prof. Diego Gracia, hay que tomar una decisión y el que la tiene que tomar es el médico y efectivamente la autonomía, qué autonomía, ya lo ha dicho también el Prof. Casado, puede tener un lactante, o una familia o un mismo paciente, si no tiene los conocimientos suficientes para evaluar lo que le va a hacer o no le va hacer. El principio del primun non nocece y la beneficencia es siempre a posteriori no a priori, porque a priori parece que todo se puede hacer o eso pensamos, y la última vía, la de la justicia, yo del consentimiento informado he dicho aquí muchas veces aquí que efectivamente es un derecho de los pacientes y es un deber de los médicos, pero el consentimiento informado los jueces lo interpretan cuando faltan como ilegal pero cuando está dicen que ha sido en un momento en que no puede decidir el paciente lo que le van a hacer.

Yo creo que ha quedado claro que en la bioética y en todos nuestros actos médicos tenemos que individualizar el caso en particular porque no se puede generalizar, ya lo dijo así el al empezar el Prof. Gracia, ya lo dijo Hipócrates, no hay enfermedades hay enfermos.

Reitero mis felicitaciones. Es muy tarde y se levanta la Sesión.

XIX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 4 DE NOVIEMBRE DE 2014

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

DIAGNÓSTICO PRENATAL: *EVOLUCIÓN DE LAS INDICACIONES Y DE LA SOCIEDAD EN LOS ÚLTIMOS 30 AÑOS*

PRENATAL DIAGNOSIS: EVOLUTION OF CLINICAL INDICATIONS AND THE SOCIETY IN THE PAST 30 YEARS

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

Académico de Número

Resumen

Se presentan los resultados de diagnóstico prenatal obtenidos en el Hospital Universitario Ramón y Cajal desde su apertura en 1979 hasta 2010, estableciendo un paralelismo entre las diferentes metodologías de cribado y diagnóstico prenatal, las indicaciones de consulta y los cambios demográficos. Se demuestra cómo las indicaciones han variado a medida que lo hacía la estructura de la población. Los cambios han sido posibles gracias a que los métodos en el cribado y en el diagnóstico prenatal lo han permitido. Lo que demuestra, una vez más, cómo los procedimientos evolucionan con la tecnología y se adecuan a la demografía. Esta evolución ha permitido realizar un diagnóstico prenatal más efectivo gracias a que las indicaciones han sido más precisas lo que ha permitido detectar el mismo número de fetos con anomalías cromosómicas realizando menos procedimientos invasivos, lo que ha supuesto una optimización del diagnóstico prenatal ahorrando recursos y personal sanitario y, sobre todo, evitando pérdidas fetales innecesarias.

Abstract

Here we report the results of prenatal diagnosis at the Hospital Universitario Ramón y Cajal since its opening in 1979 to 2010, establishing a parallelism between the different methodologies for screening and prenatal diagnosis, clinical indications, and demographic changes. It shows how the indications have varied as to the structure of the population did. These changes have been possible thanks to the fact that the screening and prenatal diagnosis methods have allowed it. Demonstrating, once again, how procedures evolve with technology and adapt to the demography. This evolution has allowed to make a more effective prenatal diagnosis because the clinical indications have been more precise what has allowed to detect the same number of fetuses with chromosomal abnormalities by performing less invasive procedures, which has led to an optimization of prenatal diagnosis saving resources and personnel and, above all, avoiding unnecessary fetal losses.

DEFINICIÓN

El Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia de Medicina (DTM) refiere que «El diagnóstico prenatal comprende todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir intraútero cualquier tipo de defecto congénito o enfermedad hereditaria.» (1)

En este sentido, la OMS entiende por defecto congénito toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular que está presente al nacer, aunque pueda manifestarse más tarde; que se presenta externa o internamente, familiar o esporádicamente, de modo hereditario o esporádico y de forma única o múltiple (Comités de Trabajo de la OMS, 1970, 1975, 1982).

HISTORIA DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Poco después del descubrimiento de los rayos X, en 1896 en un texto quirúrgico, el eminente cirujano William Williams Keen destaca las numerosas aplicaciones de los rayos X y, de forma específica, su uso potencial en obstetricia: «I think it is not improbable... that very soon we may be able during pregnancy to determine the position of the foetus and any abnormalities should they exist... «—citado por Resta, 1997— (2). Pocos años después, en 1917, J.T. Case (3) diagnostica una anencefalia mediante una radiografía en un embarazo avanzado. En aquel momento no se conocían los efectos teratogénicos de la radiación

ionizante, no obstante el feto ya estaba muerto en el momento de hacer el examen.

Realmente el concepto de diagnóstico prenatal, como hoy se conoce, aparece de forma paralela a la implantación y uso de la citogenética humana en la asistencia clínica, siendo clave el año 1956 ya que en dicho año Tjio y Levan (4) describen que la especie humana tiene 46 cromosomas junto con un método fácil para analizarlos. En esa misma fecha Fuchs y Riis (5) realizan una determinación del sexo fetal mediante el análisis de la cromatina sexual conocida entonces como corpúsculo de Barr.

Diez años después, en 1966 Steele y Breg (6) publican la imagen del primer cariotipo humano procedente de células de líquido amniótico, concretamente de un cariotipo femenino normal. Un año después, Jacobson y Barter (7) realizan el estudio citogenético en amniocitos procedentes de tres embarazos normales y un año después, en 1968, Valenti y col. (8) diagnostican un síndrome de Down tras el cultivo de células fetales procedentes del líquido obtenido por amniocentesis. Paralelamente, ese mismo año, 1968, Nadler (9) utiliza el líquido amniótico para diagnosticar enfermedades hereditarias del metabolismo.

OBJETIVO DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

El objetivo del diagnóstico prenatal consiste en establecer con la mayor precocidad posible la existencia de un defecto congénito o enfermedad hereditaria, lo que permitirá tomar las medidas adecuadas en cada caso.

La importancia de los defectos congénitos viene dada por el hecho de que son responsables de más del 20% de las muertes durante el primer año de vida, constituyen el 12% de las hospitalizaciones pediátricas y los costes son un 148% superior a los costes de las hospitalizaciones infantiles no referidas a estos defectos. Además, la mortalidad es del 2,7% sobre 0,6% del resto de la mortalidad pediátrica (10).

Pero las enfermedades hereditarias no solo tienen un impacto notorio en la asistencia sanitaria, también tienen un impacto sociosanitario que no debe de olvidarse. Las enfermedades genéticas son crónicas, a menudo mortales, y la supervivencia suele ir asociada a discapacidades graves. En la Unión Europea son la tercera causa de mortalidad infantil después de los accidentes y el cáncer, con el agravante de que el 50% de

las muertes se produce antes de los 15 años. Por último, el impacto del diagnóstico de una enfermedad genética en los padres y el entorno familiar es considerable.

Los avances científicos y los cambios socioculturales acaecidos durante los últimos años hacen del diagnóstico prenatal un pilar fundamental de la medicina preventiva.

PARALELISMO CON LA SOCIEDAD

Los cambios histórico-sociales acaecidos en España desde 1979 hasta 2010, periodo al que se refiere este estudio, se pueden concretar en los siguientes puntos: transformación en un país democrático, aprobación de la Constitución de 1978, incorporación de la mujer al trabajo y a la formación, integración en la Unión Europea, aumento del poder adquisitivo, política de planificación familiar, cambio cultural con un componente importante de culto a la belleza y, por último, España empieza a ser un país receptor de inmigrantes.

Tasa de natalidad: Un aspecto importante a considerar es la tasa de natalidad. La tasa bruta de natalidad en el total nacional, según el Instituto Nacional de Estadística, ha ido sufriendo una disminución paulatina desde 18,7 en el año 1976 hasta el mínimo de 9,16 registrado en el año 1996, en el que cambia de signo y comienza un aumento progresivo hasta el año 2008 en el que se registra una tasa de 11,37.

La evolución de la tasa de natalidad en la Comunidad Autónoma de Madrid ha seguido un patrón similar a la nacional con un máximo en el año 1976, un descenso paulatino con un mínimo en el año 1995 y un incremento hasta el año 2008.

Edad de la Maternidad: Siguiendo los datos del Instituto Nacional de Estadística, se puede observar como en el año 1975 el mayor número de embarazos se daba entre las mujeres de 25 a 29 años, seguido de aquellas mujeres que tenían entre 20 y 24 años. Paulatinamente la edad de maternidad se fue elevando a los 30-35 años en la mitad de la década de los 90.

Comparando los datos españoles con el resto de Europa sobre la edad de la maternidad, en una reciente publicación del EURO-PERISTAT —European Perinatal Health Report: Health and Care of Pregnant Wo-

men and Babies in Europe in 2010— (11), se pone de manifiesto la situación que vive España en cuanto a la edad de maternidad donde más del 25% de las gestantes tenían una edad mayor de 35 años. El porcentaje de madres menores de 20 años varía de 1,1 en Suiza hasta 10,6 en Rumania, estando España en la misma franja que Francia, Alemania, Noruega y Finlandia. 2,7-3,0. Por el contrario, si se consideran las madres por encima de los 35 años, el rango europeo está entre 10,9% en Rumania y 34,7% en Italia. España está en el grupo de países de alto porcentaje 25,4-34,7% en el que están la ya citada Italia, España, Suiza e Irlanda.

Legislación: En septiembre de 1985 se aprueba la ley sobre despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo. Se trataba de una ley de plazos y quedaba restringida a los siguientes supuestos: grave peligro para la vida o la salud física y psíquica de la embarazada, que el embarazo fuera consecuencia de una violación o cuando se presumiera la existencia de graves taras físicas o psíquicas en el feto.

En el año 2010, se aprobó una nueva normativa sobre la interrupción voluntaria del embarazo a través de la Ley Orgánica 2/2010, de tres de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (artículos 14-15).

Interrupción de embarazos: Excluidas las causas maternas, la indicación más frecuente para la interrupción del embarazo desde que se tienen registros del INE en 1992, ha sido el riesgo fetal, cuyo número de casos se ha duplicado desde 1992, en el que la tasa era de 1,5%, hasta 2005 coincidiendo con la mejora en la capacidad técnico de cribado para la detección de anomalía fetales, manteniéndose constantes en aproximadamente el 3% desde el año 2002, cifra que se aproxima a la tasa de malformaciones congénitas en la población general.

INDICACIONES DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Las indicaciones generales para realizar un diagnóstico prenatal a lo largo del tiempo son: edad materna superior a los 35 años, antecedentes personales y/o familiares de malformaciones o alteraciones cromosómicas, historia de infertilidad previa, exposición a teratógenos y marcadores clínicos, ecográficos o bioquímicos de anomalía fetal.

Cada una de estas indicaciones tiene una metodología diferente tanto en la toma de material fetal como en el análisis a realizar (Tabla I).

Tabla 1: Indicaciones de diagnóstico prenatal y técnica utilizada.

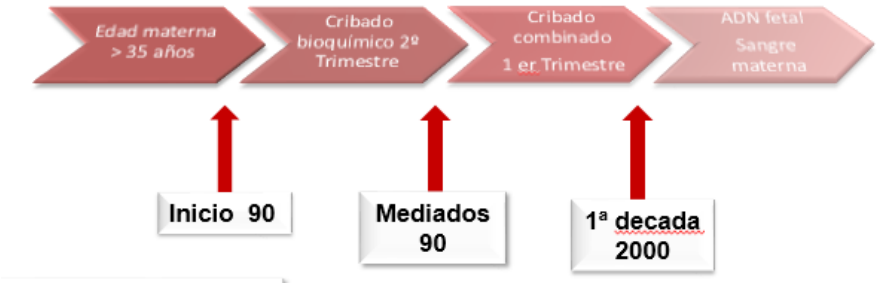
INDICACIÓN	TÉCNICA INVASIVA	ANÁLISIS
Edad materna >35 años	Biopsia corial o Amniocentesis	Citogenética
Hijo anterior con malformación		
Anomalía cromosómica en un progenitor		
CIR tipo I	Amniocentesis	Citogenética
Cribado alterado 1er Trimestre + translucencia nucal	Biopsia corial	Citogenética
Cribado alterado 2º trimestre	Amniocentesis	Citogenética
Marcador ecográfico	Biopsia corial Amniocentesis Sangre fetal	Citogenética
Enfermedad hereditaria monogénica	Biopsia Corial Amniocentesis	ADN

CRIBADO PRENATAL:

El cribado genético prenatal está encaminado a identificar y seleccionar, entre una población general de embarazadas aparentemente en buena salud, las que presentan un riesgo de tener una afectación genética en su descendencia valorando marcadores bioquímicos (AFP, βHCG, PAPP-A) y ecográficos para, en el caso de ser positivos, indicar una prueba específica para la confirmación de la sospecha diagnóstica.

Su implantación ha sido paulatina en el tiempo a medida que se iban describiendo nuevos marcadores y su capacidad de determinación de riesgo fetal (Fig. 1).

Figura 1: Diagrama temporal del cribado fetal.



En 1972, Brock y Sutcliffe (12) relacionaron incrementos de la alfa feto proteína (AFP) en líquido amniótico de gestaciones en las que el feto tenía defectos del tubo neural, incluida la espina bífida abierta. Posteriormente se descubre que dicha asociación también se encuentra con los niveles de AFP en suero materno.

En 1984, Merkatz y col. (13) encontraron por primera vez una asociación entre niveles disminuidos de AFP en sangre materna y anomalías cromosómicas en el feto. Esto hace que se implante un programa de cribado que combina los niveles de AFP y la edad materna para calcular el riesgo de síndrome de Down. A las mujeres con riesgo superior a un umbral determinado (alrededor de 1/270) se les ofrece una amniocentesis diagnóstica. Esta prueba de cribado es capaz de detectar el 35% de las trisomías 21 con un 5% de falsos positivos.

En 1988 se describe la asociación entre los niveles disminuidos de estriol no conjugado (uE3) y Síndrome de Down en el segundo trimestre (14). En 1989 se valora la utilidad de la gonadotropina coriónica humana (HCG) en la detección de riesgo de Síndrome de Down (15), de esta forma se considera que el estudio de la fracción de β-HCG durante el segundo trimestre del embarazo es el mejor marcador de síndrome de Down en el segundo trimestre.

En 1988 Cuckle y col. (16) publican que la concentración sérica materna de AFP, βHCG y estriol no conjugado son predictores independientes entre sí e independientes de la edad materna y que el uso de los tres marcadores bioquímicos —AFP, HCG y uE3— junto con la edad materna, realizado entre las semanas 15 a 22 de gestación, identifica alrededor del 60% de las trisomías 21 con un 5% de falsos positivos.

En los años 90 diversos estudios demostraron que niveles bajos de proteína plasmática A asociada a la gestación (PAPP-A) determinados

antes de las 14 semanas de gestación, se asocian a síndrome de Down. Su uso combinado con niveles de β-HCG libre, y edad materna identifica el 62% de los síndromes de Down con un 5% de falsos positivos (17).

Posteriormente (18) se introduce el cribado combinado de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, fundamentalmente la trisomía 21, que está basado en un cálculo del riesgo a través de la combinación de la edad materna, la translucencia nucal fetal y los marcadores bioquímicos maternos (PAPP-A y βHCG). M. Escudero (19) publica en 2006 una revisión y un análisis crítico de este cribado. Mediante esta combinación de marcadores se obtiene una sensibilidad para aneuploidías de 85-90%, con una tasa de falsos positivos del 5%. Este cribado está diseñado con algoritmos específicos para trisomía 21 y 18 aunque también detecta el 80% de las trisomías 13, el 96% de los síndromes de Turner y el 62% de las demás aneuploidías sexuales (Tabla II).

Tabla II: Sospecha de aneuploidías en el cribado combinado de primer trimestre.

Trisomía 21 (S. de Down)	**MoM**	↑↓
PAPP-A	0.4 MoM	↓
βhCG libre	2.0 MoM	↑
hCG	2.0-2.5 MoM	↑
Traslucencia nucal	2.0-2.2 MoM	↑
Trisomía 18		
PAPP-A	0.2 MoM	↓
βhCG libre	0.3 MoM	↓
Traslucencia nucal	3.3 MoM	↑
Trisomía 13		
PAPP-A	0.5 MoM	↓
βhCG libre	0.5 MoM	↓

En este artículo se presentan los resultados de diagnóstico prenatal obtenidos en el Hospital Universitario Ramón y Cajal desde su apertura en 1979 hasta 2010, estableciendo un paralelismo entre las diferentes metodologías de cribado y diagnóstico prenatal, las indicaciones de consulta y los cambios demográficos. Estos datos y las conclusiones forman parte de la Tesis Doctoral de María José Cabrejas Nuñez, presentada en la Universidad de Alcalá en 2013 (20).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un análisis descriptivo transversal retrospectivo de todas las consultas de diagnóstico prenatal en el Servicio de Genética Médica del Hospital Ramón y Cajal entre los años 1979 y 2010. La población en estudio, 11.658 historias clínicas, corresponde mayoritariamente a las gestantes del Área 4 de la Comunidad de Madrid y también a diversas Comunidades Autónomas atendidas en la consulta en los años anteriormente citados.

La duración temporal del estudio se ha dividido en cuatro periodos:

1. Desde 1/1/1979 hasta 31/12/1985. Este periodo corresponde con el inicio de la actividad de diagnóstico prenatal en el Servicio de Genética Médica del Hospital Ramón y Cajal y finaliza con la aprobación de la ley de interrupción del embarazo.
2. Desde 1/1/1986 hasta 31/12/2000. Este periodo va desde el momento en que se aprueba la ley interrupción embarazo y finaliza con la implantación del cribado prenatal de segundo trimestre.
3. Desde 1/1/2001 hasta 30/4/2006. Este periodo corresponde a los años en que se utiliza mayoritariamente el cribado prenatal de segundo trimestre como indicación de riesgo y finaliza con la implantación rutinaria del cribado prenatal de primer trimestre.
4. Desde 1/5/2006 hasta 31/12/2010. Este periodo corresponde a los años en los que el cribado fetal de primer trimestre es rutinario en el Area 4 de la Comunidad de Madrid y por lo tanto es la indicación principal para la consulta de diagnóstico prenatal.

Las variables que se han considerado en este estudio son:

- Motivo de la consulta según consta en las historias clínicas;
- Datos maternos y paternos sobre edad, lugar de nacimiento, ocupación, consanguinidad, consumo de tabaco, alcohol, drogas, exposición a RX;
- Historia reproductiva, comprendiendo fratria del embarazo, abortos previos, mortinatos, nacidos vivos;
- Semana de gestación;
- Método invasivo realizado, amniocentesis, biopsia corial;
- Resultado del estudio prenatal.

Las indicaciones por las que la embarazada acudió a la consulta de diagnóstico prenatal se han categorizado en:

- Edad materna superior a 35 años
- Cribado alterado
- Ansiedad parental
- Datos ecográficos alterados
- Malformado previo
- Cromosomopatía previa
- Cromosomopatía familiar
- Tratamiento quimio-radioterapia
- Abortos previos (más de dos).
- Técnicas de reproducción asistida

La formación y ocupación tanto de la gestante como de su esposo se han categorizado en:

- Tareas domésticas y familiares.
- Trabajadores manuales y artesanos.
- Parados.
- Estudios básicos.
- Formación profesional.
- Universitarios.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Edad de los consultantes: El rango de edades para la muestra total en las mujeres gestantes está entre 15 y 49 años. En los varones el rango de edad es más amplio y va desde 16 hasta 74 años. La media de edad para las mujeres ha sido de 36,06 años con una desviación estándar de 5,18. La media para los varones ha sido de 37,48 años con una desviación estándar de 5,54.

No se han encontrado diferencias significativas tanto en la edad de las gestantes como de sus esposos entre los cuatro periodos estudiados, salvo en el primer periodo en el que la edad tanto materna como paterna fue algo más baja, 34,39 años en las madres y 35,35 años en los padres. Esta menor edad se explica por el hecho de que la indicación principal en este periodo previo a la despenalización de la interrupción del embarazo fue la de haber tenido un hijo previo con una alteración grave, principalmente una cromosomopatía como el síndrome de Down.

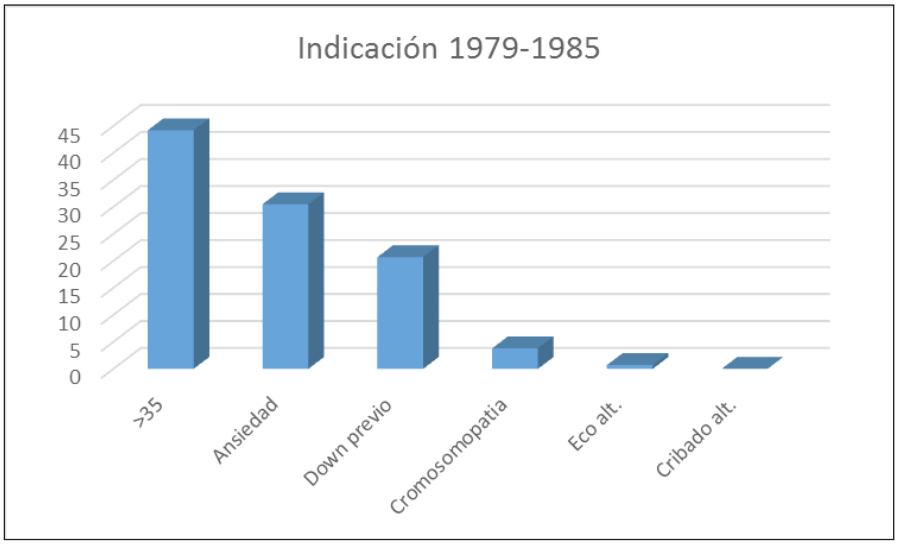
Indicaciones de consulta: De forma global, la indicación de consulta más frecuente fue la edad materna avanzada, 35 años o superior, lo que supuso un 69,42% de todas las consultas prenatales. Con mucha diferencia, en segundo y tercer lugar está el cribado alterado (riesgo mayor de 1/270) y la ansiedad parental, 9,24% y 8,82%, respectivamente (Tabla 3). Conviene aclarar que uno de los factores que se consideran en el riesgo de cribado está el de la edad de la gestante.

Tabla 3: Indicaciones de consulta 1979-2010.

Edad materna superior a 35 años	8.093	(69,42%)
Cribado alterado	1.077	(9,24%)
Ansiedad parental	1.028	(8,82%)
Down previo	366	(3,14%)
Datos ecográficos	275	(2,36%)
Malformado previo	220	(1,89%)
Cromosomopatía previa	142	(1,22%)
Cromosomopatía familiar previa	142	(1,22%)
quimio-radioterapia	51	(0,44%)
Técnicas de reproducción asistida	71	(0,61%)
Abortos previos	81	(0,69%)
Otros	112	(0,96%)
TOTAL	**11.658**	**(100%)**

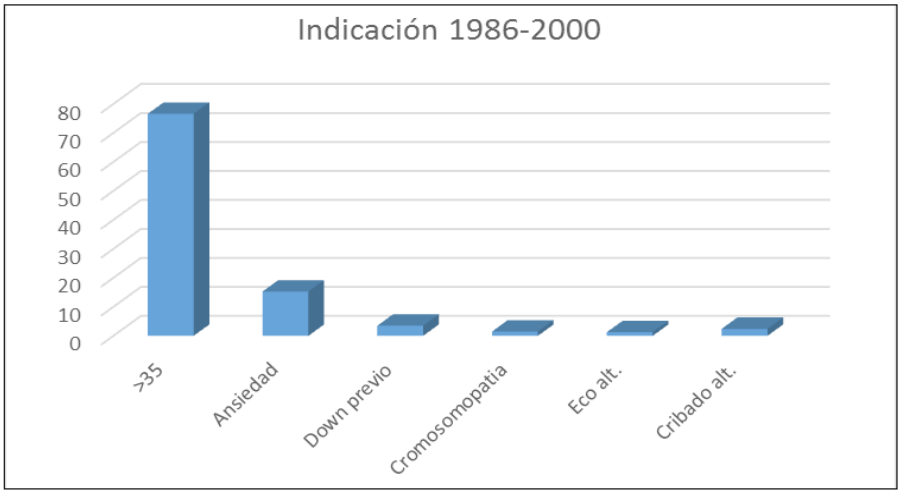
Durante el periodo comprendido entre 1979 y 1985 se realizaron 550 consultas de diagnóstico prenatal. El 44,2% de las consultantes acudieron por presentar una edad superior a 35 años, la ansiedad de la pareja se encontraba en un porcentaje del 30,5%, un 20,7% por haber tenido un hijo previo con trisomía 21, la presencia de una cromosomopatía familiar se encontró en el 3,8% de las consultantes, mientras que la presencia de alteraciones ecográficas se vio en un 0,7% de las pacientes. Dado que los cribados bioquímicos prenatales aun no estaban implantados, ninguna embarazada tuvo un cribado alterado. (Fig. 2).

Figura 2: Indicaciones de consulta en el periodo 1979-1985.



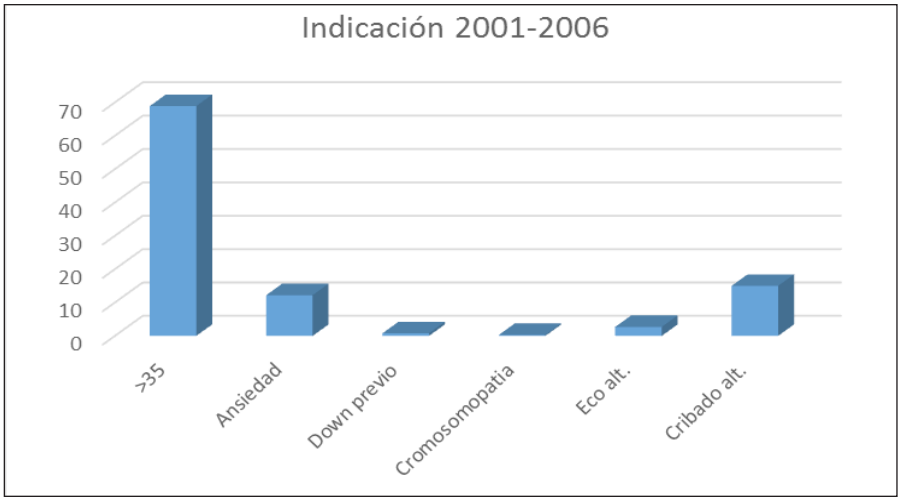
Durante el periodo comprendido entre 1986 y 2000, se realizaron 6.842 consultas de diagnóstico prenatal, unas 10 veces más que en el periodo anterior. Atendiendo a la indicación, el 76,6% de las gestantes acudieron a consulta por presentar una edad superior a 35 años, en un 15,3% la ansiedad de la pareja fue lo que motivó la consulta, un 3,5% por haber tenido un hijo previo con trisomía 21, la presencia de una cromosomopatía familiar se encontró en 1,5% de las consultantes, la presencia de alteraciones ecográficas se dio en el 1,26% de las embarazadas, por último la alteración de una prueba de cribado se presentó en el 2,4% de las pacientes (Fig. 3).

Figura 3: Indicaciones de consulta en el periodo 1986-2000.



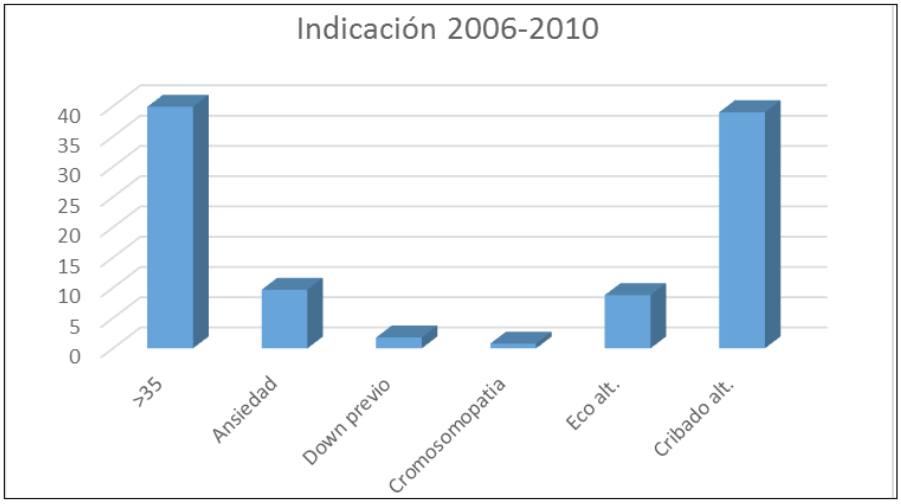
Durante el periodo comprendido de 2001 hasta el 30/04/2006 se realizaron 3.130 consultas. El 68,9% de las consultantes acudieron a consulta por presentar una edad superior a 35 años, la ansiedad de la pareja se encontraba en un porcentaje del 12,2%, un 0,8% por haber tenido un hijo previo con trisomía 21, la presencia de una cromosomopatía familiar se encontró en el 0,3%, en un 2,7% de mujeres se encontraron datos ecográficos patológicos y en un 15% de las consultantes se objetivó una prueba de cribado alterada (Fig. 4).

Figura 4: Indicaciones de consulta en el periodo 2001-2006.



Entre el 1/5/2006 fecha en la que se introdujo de manera rutinaria el cribado combinado del primer trimestre y el 31/12/2010, finalización de este estudio, se realizaron 1.136 consultas de diagnóstico prenatal. El 39,9% de las gestantes acudieron a consulta por presentar una edad superior a 35 años, en un 9,7% la ansiedad de la pareja fue lo que motivo la consulta, un 1,8% por haber tenido un hijo previo con trisomía 21, la presencia de una cromosomopatía familiar se encontraba en 0,8% de las consultantes, la presencia de unos datos ecográficos sugestivos de alteraciones fetales se encontró como indicación en un 8,8%, por último, la presencia de una prueba de cribado positiva se presentó en el 39% de las pacientes (Fig. 5).

Figura 5: Indicaciones de consulta en el periodo 2006-2010.



Variación de la frecuencia de las indicaciones en todo el periodo estudiado

Aunque la edad materna mayor de 35 años ha sido la indicación principal para acudir a la consulta de diagnóstico prenatal, 69,4% de las consultas, seguido de una prueba de cribado alterada, ansiedad parental, haber tenido un hijo previo con Síndrome de Down y la existencia de datos ecográficos alterados, las indicaciones han ido variando notablemente en los diferentes periodos (Tablas 4-9):

Tabla 4: Variación de la indicación edad materna >35 años.

Periodo	> 35 Años	% de consultas
1979 a 1985	243	44,2
1986 a 2000	5.239	76,6
2001 a 04/2006	2.158	68,9
05/2006 a 2010	453	39,9
TOTAL	**8.093**	

Tabla 5: Variación de la indicación ansiedad parental.

Periodo	Ansiedad parental	% de consultas
1979 a 1985	168	30,5
1986 a 2000	1.044	15,3
2001 a 04/2006	383	12,2
05/2006 a 2010	110	9,7
TOTAL	**1.705**	

Tabla 6: Variación de la indicación Down previo.

Periodo	Down Previo	% de consultas
1979 a 1985	114	20,7
1986 a 2000	206	3,5
2001 a 04/2006	25	0,8
05/2006 a 2010	21	1,8
TOTAL	**366**	

Tabla 7: Variación de la indicación datos ecográficos.

Periodo	Datos ecográficos	% de consultas
1979 a 1985	4	0,73
1986 a 2000	86	1,26
2001 a 04/2006	85	2,72
05/2006 a 2010	100	8,8
TOTAL	**275**	

Tabla 8: Variación de la indicación cromosomopatía familiar.

Periodo	Cromosomopatía familiar	% de consultas
1979 a 1985	21	3,82
1986 a 2000	102	1,49
2001 a 04/2006	10	0,33
05/2006 a 2010	9	0,79
TOTAL	**142**	

Tabla 9: Variación de la indicación cribado alterado.

Periodo	Cribado alterado	% de consultas
1979 a 1985	0	0
1986 a 2000	165	2,41
2001 a 04/2006	469	14,98
05/2006 a 2010	443	39
TOTAL	**1.077**	

La edad materna avanzada, siendo el principal motivo de consulta tiene una diferencia fundamental en el primer y en el último periodo en que son tasas relativamente inferiores, 44,2% y 39,9%, sobre las más altas de los periodos intermedios, 76,6% y 68,9%. Esto es debido a que en el primer periodo, antes de la despenalización del aborto la consulta estaba sesgada por consultas y antecedentes previos. En el último periodo, tras la realización rutinaria del cribado combinado de primer trimestre a todas las gestantes del área, entran en consideración mujeres con alto riesgo por debajo de los 35 años.

El hallazgo de un cribado alterado con un índice de riesgo mayor de 1/270 ha sido la indicación de un total de 9,2% de las consultas. Esta indicación ha sufrido una gran variabilidad estadísticamente significativa a lo largo de los periodos estudiados (Tabla 9) ya que los primeros cribados prenatales se empezaron a realizar a partir del año 1996, con una implantación total del cribado de primer trimestre a partir del año 2006. Esta es la razón de que en el último periodo esta indicación alcance el mismo nivel de frecuencia del de la edad materna, 39% y 39,9% respectivamente.

Sorprende el alto porcentaje de ansiedad parental (Tabla 5), alrededor del 10%, cuya explicación puede estar en la escasa información que tienen las gestantes sobre el cribado prenatal y su interpretación.

Las anomalías ecográficas (Tabla 7) aumentan su peso en la indicación de consulta a medida que se incrementa el control ecográfico de las embarazadas y mejoran los equipos de ecografía, pasando de 0,7% a 8,8%.

El síndrome de Down previo (Tabla 6) es mayor con diferencia en el primer periodo 20,7% sobre 1-3% en el resto de los periodos debido a que muchas de las gestantes en ese periodo previo 1986 fueron reclutadas en la consulta de genética mediante un consejo genético.

Como conclusión acerca de la evolución de las indicaciones a lo largo del periodo estudiado es resaltar como la edad materna avanzada ha sido reemplazada en parte por el cribado prenatal de primer trimestre alterado. El cribado no sustituye totalmente la edad materna avanzada ya que ésta es uno de los parámetros que se valoran en el cálculo del riesgo combinado de este cribado. Lo más importante es que la edad materna ha dejado de ser el factor principal y exclusivo. En los primeros periodos, al considerar la edad materna la indicación principal no se detectaban las aneuploidías en hijos de madres menores de 35 años. Actualmente, el cribado combinado de primer trimestre alerta sobre alteraciones cromosómicas en mujeres jóvenes por lo que el nivel de detección de aneuploidías es más eficiente.

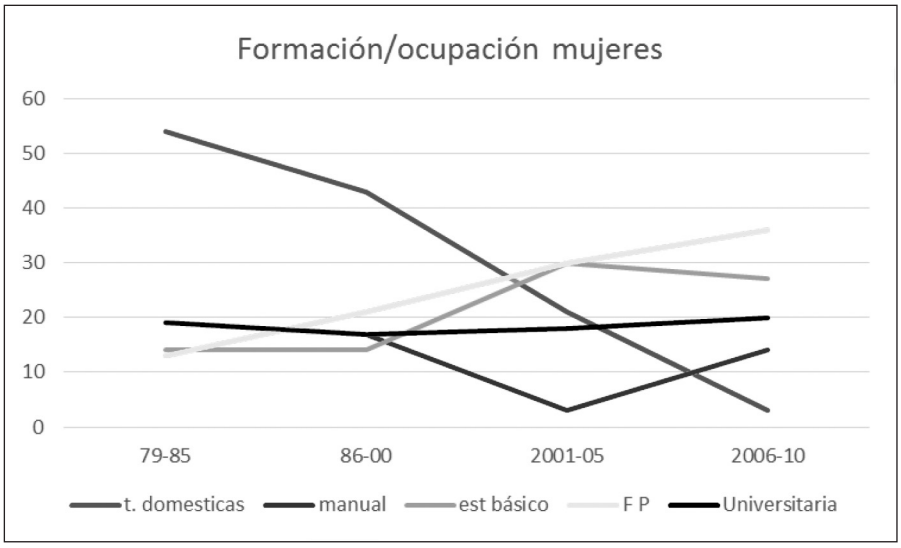
Evolución de la ocupación/formación de las mujeres

La formación y el tipo de trabajo de las gestantes han evolucionado a lo largo del periodo del estudio en paralelo con la evolución de la sociedad española. Como puede observarse en la Figura 6, el cambio más acusado se produjo en la dedicación a tareas domésticas, pasando de un 54% en el periodo 1979-1985 a 3% en el periodo 2006-2010. También se puede observan cómo ha aumentado el nivel de formación, tanto en estudios básicos como en formación profesional. Así mismo cabe destacar que las consultantes con estudios universitarios se han mantenido en porcentajes similares durante todo el estudio. Por último el porcentaje de trabajadoras manuales se ha multiplicado por 2,5 desde el inicio del estudio hasta el final del mismo.

El porcentaje de gestantes que tienen estudios superiores se ha mantenido prácticamente constante en el 19% en todos los periodos estudiados. Este porcentaje es similar al publicado por Simpson y col (21), en el que se pone de manifiesto que el 27% de mujeres que acuden a re-

alizarse una amniocentesis han completado una formación universitaria y un 19% de ellas tenían estudios básicos. Con respecto a los varones se observa que ha disminuido paulatinamente el porcentaje de aquellos que poseían estudios básicos y ha aumentado gradualmente a lo largo de los años los que poseían una formación profesional así como los que poseían una formación universitaria.

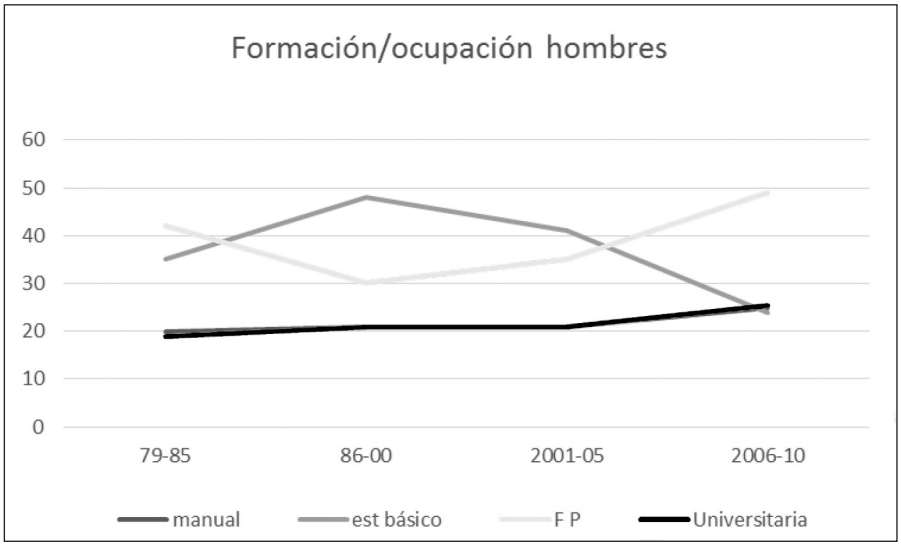
Figura 6: Formación y ocupación de las gestantes.



Evolución de la ocupación/formación de los hombres

Al igual que ocurre con las gestantes, la formación y el tipo de trabajo de sus esposos han evolucionado a lo largo del periodo del estudio en paralelo con la evolución de la sociedad española. Como puede observarse en la figura 7, el cambio más acusado se dio en los estudios básicos que ha pasado de un 35% en el periodo 1979-1985 al 24% que se registró en el periodo 2006-2010. También se puede observan como el porcentaje de formación profesional disminuye del 42% en el periodo 1979-1985 al 30% en los años 1986-2000, para aumentar hasta el 49% en el periodo 2006-2010, sin embargo el porcentaje de varones con estudios universitarios se ha mantenido en porcentajes similares durante todo el estudio.

Figura 7: Formación y ocupación de los esposos de las gestantes.



El perfil tipo de las gestantes que acudieron a la consulta de diagnóstico prenatal se podría definir del siguiente modo:

Periodo 1979-1985:

■ Motivo de la consulta: Edad mayor a 35 años (44%).
■ Edad: 34,39 años.
■ Ocupación/formación: Tareas domésticas (54%).

Periodo 1986-2000:

■ Motivo de la consulta: Edad mayor a 35 años (75%).
■ Edad: 36,36 años.
■ Ocupación/formación: Tareas domésticas (43%).

Periodo 2001- 31/4/2006:

■ Motivo de la consulta: Edad mayor a 35 años (65%).
■ Edad: 35,59 años.
■ Ocupación/formación: Estudios básicos (30%).

Periodo 1986-2000:

■ Motivo de la consulta: Edad mayor a 35 años (42%)
■ Cribado combinado alterado (40%)
■ Edad: 36,08 años.
■ Ocupación/formación: Formación profesional (36%).

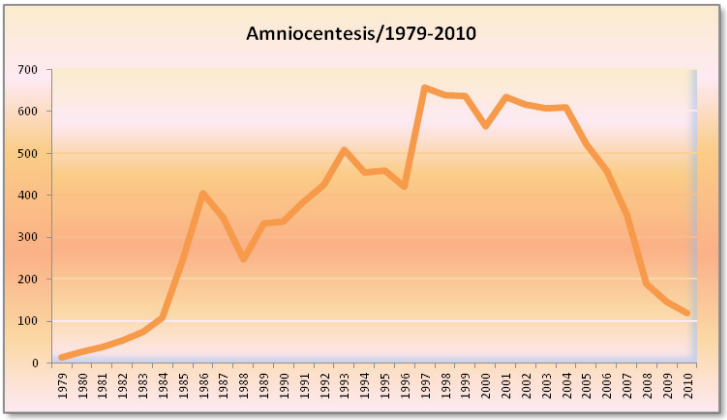
Pruebas invasivas: 10.837

En la figura 8 se puede observar cómo desde su implantación en el año 1979, la realización de amniocentesis para diagnóstico prenatal se fue incrementando paulatinamente hasta ser una de las principales actividades del Servicio de Genética Médica. Desde el primer al sexto año el número de amniocentesis se multiplicó por 10 y posteriormente, tras la aprobación de la primera ley de despenalización del aborto en España, hubo un incremento de más del 100% del número de estudios invasivos.

A partir de este momento el aumento fue paulatino encontrándose un pico en el año 1997 en el cual el número de amniocentesis realizadas fue de 631 lo que supuso un aumento de un 30% con respecto al año anterior, probablemente debido a la implantación del cribado el segundo trimestre, que se produjo en el Área 4 en el año 1996, y que empezó a seleccionar a mujeres que sin tener una edad superior a los 35 años presentaban un cribado alterado.

Posteriormente el número de amniocentesis comienza a descender progresivamente hasta 2006 momento en que se comienza a realizar en el Área 4 el cribado combinado del primer trimestre, lo que supuso la disminución en el año 2009, de prácticamente el 80% de las amniocentesis realizadas en el pico máximo. Estos datos son directamente atribuibles a la implementación de dicha prueba en el Hospital Ramón y Cajal, ya que como se puede comprobar en los datos del INE, la tasa bruta de natalidad sufrió un aumento, contrapuesto al número de pruebas invasivas realizadas en este centro (22).

Figura 8: Amniocentesis realizadas entre 1979-2010.



Resultados de las amniocentesis

Se han encontrado un total de 353 resultados anormales de las 10.837 pruebas invasivas durante todo el periodo de estudio, lo que representa un 3,26% de los diagnóstico prenatales realizados. Distribuyéndose en 4,14% en el periodo comprendido entre 1979-1985, 3,11% entre los años 1986-2000, el menor porcentaje de hallazgos se produjo entre el año 2001 y el 30 de abril de 2006 (2,50%), por el contrario, la implantación del cribado combinado del primer trimestre en el mes de mayo de 2006 supuso un notorio incremento en el número de casos positivos hasta el 5,87%. Estas diferencias son estadísticamente significativas (Tabla 10).

Tabla 10: Resultados anormales en cada periodo estudiado.

Periodo	1979-1985	1986-2000	2001-2006	2006-2010	Total
R. Anormales	21(4,14%)	196 (3,11%)	74 (2,5%)	62 (5,87%)	353 (3,26%)

Estas diferencias entre los distintos periodos tienen una explicación muy clara que tiene que ver con la eficacia de las indicaciones en cada uno de ellos. De esta forma las tasas más altas de anomalías cromosómicas por pruebas invasivas realizadas se encuentran en el primer periodo en el que las indicaciones más importantes eran los antecedentes de anomalías cromosómicas en la familia, y en el último periodo en el que el cribado combinado de primer trimestre, como indicación principal, muestra su mayor eficiencia de cribado.

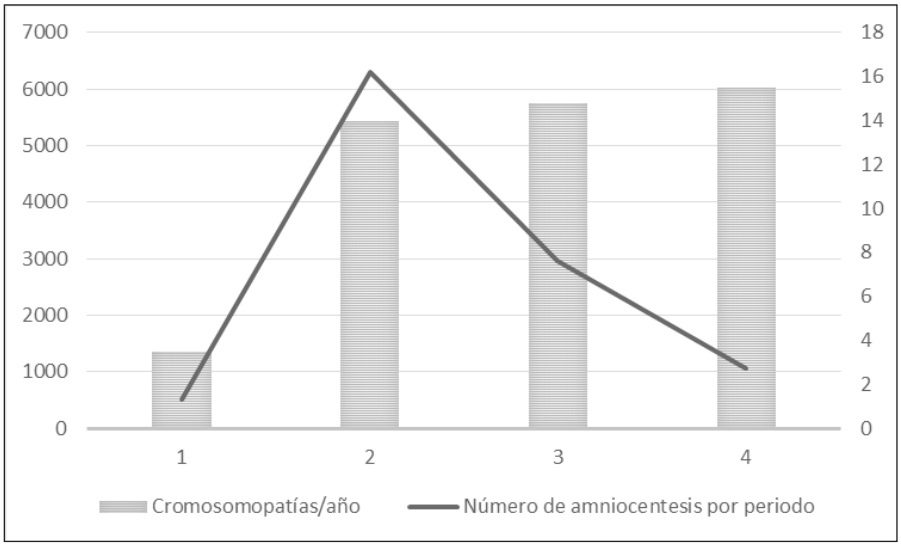
Estudios previos en amniocentesis revelan que la incidencia de cromosomopatías se encuentra en un rango entre 1% y un 6,7% (21, 23-25). En el estudio actual se han hallado un total de 350 cromosomopatías lo que representa un 3,23% de los diagnóstico prenatales realizados, incidencia que es ligeramente superior a la que se muestra en el estudio previo más grande revisado de Caron y col en 1999, en el que reportan un 2,5% de anomalías cromosómicas (25).

A modo de resumen, el porcentaje total de cromosomopatías detectadas ha sido de 3,23%, distribuyéndose en un rango de 2,5% obtenido en el periodo 2001-30 de abril de 2006, para elevarse hasta un 5,78% posterior a la implantación del cribado combinado del primer trimestre en el mes de Mayo de 2006.

A pesar de las diferentes tasas casos anormales/pruebas invasivas, la detección en cifras absolutas anuales de anomalías cromosómicas ha

sido siempre la misma (Figura 9). Exceptuando el primer periodo, diferente por el sesgo de las indicaciones de consulta, cada año, a partir de 1986, se han detectado entre 13 y 16 cromosomopatías, independiente del número de pruebas prenatales que oscila entre 631 y 120 por año.

Figura 9: Casos anuales de cromosomopatías y número de diagnóstico prenatales realizados.



Resultados anormales

Como puede observarse en la tabla 11 las alteraciones numéricas han sido el hallazgo más prevalente en todos los periodos de estudio. El porcentaje de alteraciones numéricas se ha doblado desde el inicio del estudio hasta el fin del mismo estás diferencias han sido estadísticamente significativas.

Como se observa el mayor porcentaje de cromosomopatías se ha encontrado en los periodos 1979-1985 y 1/5/2006-2010, este resultado se debe a que en la primera etapa los pacientes que acudieron a la consulta pertenecían a una población sesgada, pues ya existían antecedentes familiares de cromosomopatía previa, bien translocaciones, bien trisomía 21,18 o 13 previos, por lo que se obtiene un porcentaje de 4,14% de cromosomopatías detectadas. En los siguientes periodos hasta 2006, la realización de la amniocentesis se extiende a la población general con resultados de en-

tre 2,5-3% de cromosomopatías detectadas. Por último, la incorporación del cribado combinado del primer trimestre así como la incorporación de equipos ecográficos de mayor resolución supuso una duplicación de marcadores con un 70% de reducción de pruebas invasivas con la consiguiente disminución tanto en el riesgo de pérdidas fetales como de gasto sanitario consiguiendo una mayor eficiencia del estudio y por lo tanto, el aumento del porcentaje de alteraciones cromosómicas detectadas hasta el 5,78%.

Tabla 11: Resultados anormales.

RESULTADOS ANORMALES	1979-1985	1986-2000	2001-06	2006-10	Total
ALTERACIONES NUMERICAS	**11 (2,17%)**	**118 (1,87%)**	**55 (1,86%)**	**50 (4,74%)**	**234 (2,20%)**
AUTOSOMOPATIAS	**8 (1,58%)**	**97 (1,54%)**	**52 (1,75%)**	**47 (4,45%)**	**204 (1,88%)**
Trisomía 21	**6 (1,18%)**	**72 (1,14%)**	**43 (1,45%)**	**40 (3,79%)**	**161 (1,50%)**
Trisomía 18	**1 (0,20%)**	**18 (0,29%)**	**5 (0,17%)**	**3 (0,28%)**	**27 (0,25%)**
Trisomía 13	**1 (0,20%)**	**6 (0,10%)**	**2 (0,07%)**	**4 (0,38%)**	**13 (0,12%)**
GONOSOMOPATIAS	**2 (0,39%)**	**17 (0,27%)**	**3 (0,10%)**	**3 (0,28%)**	**25 (0,23%)**
Síndrome de Klinefelter	**1 (0,20%)**	**16 (0,25%)**	**0**	**0**	**17 (0,16%)**
Síndrome de Turner	**1 (0,20%)**	**0**	**3 (0,10%)**	**3 (0,28%)**	**7 (0,06%)**
ALTERACIONES ESTRUCTURALES	**10 (1,97%)**	**75 (1,19%)**	**19 (0,64%)**	**11 (1,04%)**	**115 (1,06%)**
TOTAL CROMOSOMOPATÍAS	**21 (4,14%)**	**194 (3,07%)**	**74 (2,5%)**	**61 (5,78%)**	**350 (3,23%)**

Las cromosomopatías más frecuentes encontrada en esta revisión han sido las alteraciones numéricas de los autosomas, 57,8%, seguido de las alteraciones estructurales, 31,2%, las gonosomopatías han representado el 7% de todas las cromosomopatías halladas. Estos resultados coinciden con los encontrados por Yang (24), en cambio comparando con otras publicaciones como las de Han y col (26) en 2008 en 31.615 amniocentesis y la de Mademont-Soler y col en España (27) existen diferencias ya que en el presente estudio se ha evidenciado un porcentaje más alto de autosomopatías y menor de gonosomopatías. Por el contrario, los porcentajes de alteraciones estructurales se encuentran en valores similares. Estas diferencias podrían explicarse según la variabilidad y

rigurosidad en la aplicación de las indicaciones de estudios prenatales; de forma que si prevalece el cribado bioquímico como primer criterio, es más probable que no se detecten gonosomopatías, mientras que si el criterio de edad o de ansiedad es más prevalente, la posibilidad de encontrar gonosomopatías aumenta.

La trisomía 21 ha presentado un valor porcentual en todo el periodo evaluado de 1,5% variando desde un 1,18% entre los años 1979-1985 a 1,14% en el periodo 1986-2000 años en los que la indicación prevalente era la edad materna mayor de 35 años; con posterioridad la tasa de detección aumentó hasta el 1,45% en los años 2001-2006 y a un 3,79% en los años 2006-2010 cuando se implanta el cribado combinado del primer trimestre en el área en estudio (22, 28). Esta variación en las frecuencias de Síndrome de Down es estadísticamente significativa. Por el contrario, tanto en la trisomía 18 como en la trisomía 13 no se han encontrado diferencias significativas a lo largo del periodo estudiado.

Es de destacar cómo en esta serie a partir del momento en que se comienzan a utilizar las pruebas de cribado, sustituyendo a la edad materna como criterio de indicación de prueba invasiva, no se ha diagnosticado prenatalmente ningún síndromes de Klinefelter, apareciendo sin embargo un número más elevado de diagnósticos de síndrome de Turner. Esto es consecuencia de la ausencia de datos ecográficos y bioquímicos que se asocien a un elevado riesgo de síndrome de Klinefelter, mientras que la aparición de cardiopatía congénita, higroma quístico o edema generalizado ponen en alerta sobre una posible cromosomopatía como el síndrome de Turner (29).

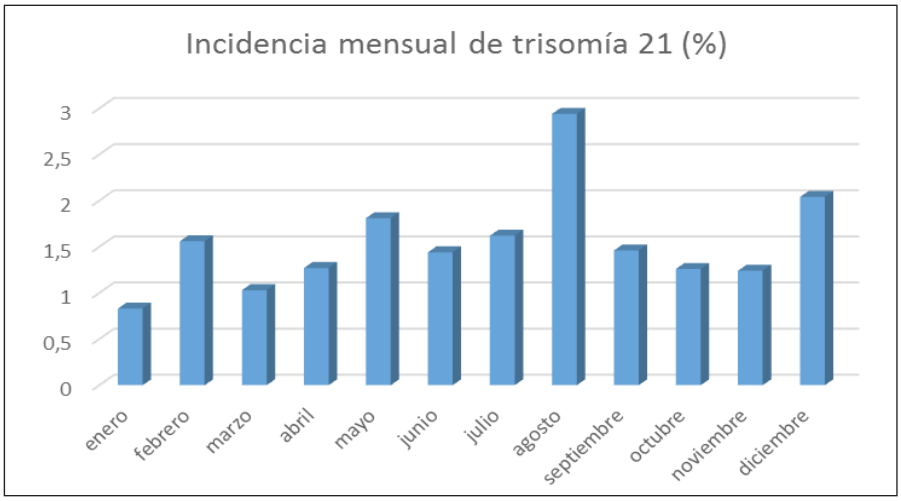
Merece la pena resaltar los datos de EUROCAT publicados en 2012 (30) sobre la prevalencia y tasas de diagnóstico prenatal de anomalías congénitas en Europa. Destaca que España globalmente está en una posición aceptable ya que Francia tiene la tasa más alta en Europa de detección prenatal del total de anomalías cromosómicas de 92,3%, la tasa española es de 88,1% mientras que la de Alemania se situaba en 54,6%.

Variación mensual de las cromosomopatías

Se ha objetivado una variación en la aparición mensual de resultados anormales de amniocentesis, observándose un aumento de alteraciones en las pruebas invasivas realizadas durante el mes de agosto. Sin embargo en cuanto a la variación mensual respecto a la detección de trisomía

21, si bien se ha encontrado un pico en el mes de agosto y otro en el mes de diciembre, la distribución a lo largo de los meses no se ha mostrado estadísticamente significativa (Fig. 10). Estos datos son en parte coincidentes con los publicados por Videbech y Nielsen (31) que ponen de manifiesto el aumento en la frecuencia de síndrome de Down en los nacimientos de los primeros 4 meses del año, lo que corresponde con la semana 16 de amniocentesis en los meses de julio a octubre. Sin embargo en la publicación de Czeizel en 1988 (32) y en la revisión realizada por Stolwijk y col en 1997 (33) correspondiente a 19 publicaciones previas, no encuentran ninguna variación estacional de dicha trisomía.

Figura 10: Incidencia mensual de trisomía 21.



Valor predictivo positivo de las principales indicaciones de consulta

El cálculo del valor predictivo positivo (VPP) de cromosomopatías para cada uno de los motivos o indicaciones de consulta en nuestra serie ha sido:

Edad materna mayor de 35 años: VPP (cromosomopatías) = 1,6%
Cribado alterado 2º trimestre: VPP (cromosomopatías) = 2,4%
Cribado alterado 1º trimestre: VPP (cromosomopatías) = 7,9%
Marcadores ecográficos: VPP (cromosomopatías) = 14,5%

Excluida la indicación de cromosomopatía familiar, el mayor valor predictivo positivo lo ha proporcionado la indicación de marcadores ecográficos de cromosomopatías, 14,5%, lo que revela que el estudio ecográfico juega un importante papel en el diagnóstico prenatal de alteraciones fetales. Estos datos se encuentran en la misma línea de otros estudios previos como el de Nicolaides y col. (34), los cuales informan de una tasa de detección de los marcadores ecográficos de un 14%.

Otros estudios publicados (tabla 12) muestran diferencias que se podrían explicar por la heterogeneidad en la selección de dichos criterios, no especificados o no coincidentes, ya que en el presente estudio se han incluido todas las alteraciones ecográficas reseñadas por los obstetras tales como aumento del pliegue nucal, malformaciones cardíacas, presencia de plexos coroideos, etc.

Tabla 12: Valor predictivo positivo de los datos ecográficos

Datos ecográficos	**VPP**
Yang y col (23)	**6,5%**
Karaoguz y col. (22)	**5,3%**
Han y col. (25)	**5,9%**
Mademont-Soler (26)	**6,6%**
Nicolaides y col. (33)	**14%**
HRyC	**14,5%**

CONCLUSIÓN Y REFLEXIÓN

Las indicaciones han variado a medida que lo hacía la dinámica y la estructura de la población. Los cambios han sido posibles gracias a que los métodos en el cribado y en el diagnóstico prenatal lo han permitido. Lo que demuestra, una vez más, cómo los procedimientos evolucionan con la tecnología y se adecuan a la demografía. Sin duda, esta evolución ha permitido realizar un diagnóstico prenatal más efectivo gracias a que las indicaciones han sido más precisas al propósito que se planteaba, la detección de cromosomopatías fetales. En suma, se ha podido detectar el mismo número de fetos anómalos realizando menos procedimientos invasivos, lo que ha supuesto una optimización del diagnóstico prenatal

ahorrando recursos y personal sanitario y, sobre todo, evitando pérdidas fetales innecesarias.

Esto ha ocurrido desde la implantación del diagnóstico prenatal citogenético en la década de los 70 hasta la primera década del presente siglo. Actualmente, en la época genómica, con la posibilidad de estudios genómicos masivos como el del análisis del ADN circulante fetal en sangre materna (*cfDNA)* surge otro tipo de cribado como es el denominado *NIPT* o cribado prenatal no invasivo. Este cribado podría tener una mayor sensibilidad con mejores ratios en falsos positivos y falsos negativos que aunque no evita el diagnóstico ulterior por métodos invasivos, sí puede disminuir el número de mujeres embarazadas que los precisen, lo que disminuiría a su vez las pérdidas fetales. No obstante, su implantación no está exenta de polémica acerca de cuál sería la población en la que su coste-efectividad supera a la del cribado bioquímico de primer trimestre (35).

Siguiendo el paralelismo establecido entre evolución de la sociedad y la evolución de las indicaciones de diagnóstico prenatal, en esta era genómica surgen nuevas preguntas, ¿está la sociedad preparada para los retos que plantea un análisis masivo?, ¿las indicaciones hasta ahora establecidas son adecuadas? Predecir los paralelismos entre la sociedad y la tecnología es, de alguna forma, pretender adivinar el futuro. No obstante hay algunos parámetros que se deben considerar y que pueden ayudar a esta reflexión final:

¿Puede el diagnóstico genético modificar la prevalencia de enfermedades?: La proporción de embarazadas mayores de 35 años ha aumentado de 10,9% en 1993 a 18,8% en 2004, aumentando la prevalencia de síndrome de Down en el embarazo de 13,1 a 18,2 por cada 10.000 nacimientos, pero la prevalencia de los niños con síndrome de Down que llegan a nacer permanece estable, 8,3 por cada 10.000 nacimientos (36).

Según Leroi (37), cada año nacen 4,1 millones de niños en los Estados Unidos, de los que 6.150 tendrían un síndrome de Down, pero en realidad sólo nacen con síndrome de Down 4.370 niños, el resto, 29%, fueron interrumpidos durante el embarazo (estimaciones de Atlanta y Hawái). Estos datos son similares a los de Australia, 32% de interrupciones, que llegan al 85% en Francia. A pesar de estas cifras, el número absoluto de nacimientos de niños con síndrome de Down no ha disminuido debido al incremento de embarazos en mujeres de edad avanzada

Reproducción asistida: La reproducción asistida es cada vez más utilizada no solo por parejas infértiles sino también por aquellas que precisan una selección de embriones mediante un diagnóstico genético de preimplantación (DGP). Según datos de la ESHRE (*ART fact sheet, June 2014)*, en 2011, el año más reciente con cifras disponibles, se han realizado 588.629 ciclos en 33 países europeos, comparado con 151.923 ciclos en USA y 66.347 en Australia y Nueva Zelanda en el mismo año. Los países más activos en 2011 han sido, por orden, Francia (85.433 ciclos), Alemania (67.596 ciclos), Italia (63.777 ciclos), Rusia (56.253 ciclos), España (66.120 ciclos) y UK (59.807 ciclos).

Maternidad tardía: Este es un parámetro que entra dentro de las indicaciones clásicas del diagnóstico prenatal y que junto con las cifras del apartado anterior, reflejan la posible demanda de nuevos métodos y más sensibles de cribado y/o diagnóstico prenatal no invasivo. Un ejemplo de como la maternidad tardía por causas sociales se une a la reproducción asistida es la noticia aparecida en los medios de comunicación acerca de cómo dos grandes empresas tecnológicas ofrecen congelar los óvulos a sus empleadas jóvenes para facilitarles el posponer la maternidad.

Genómica fetal en sangre materna: Como se dijo más arriba, el descubrimiento del ADN fetal libre circulante en sangre materna, la facilidad de aislamiento y por lo tanto la posibilidad de su análisis, ha ampliado el campo del diagnóstico prenatal de cromosomopatías a enfermedades monogénicas prevalentes en una población determinada.

Certezas /Incertidumbres: Los estudios amplios, incluso masivos, que permite la genómica ha hecho surgir un problema casi desconocido en genética, los hallazgos incidentales. Si los hallazgos incidentales en estudios genómicos en individuos adultos oscilan entre 1,2-5% (38) y plantean numerosos problemas éticos respecto a comunicarlo o no, muchas veces dependiendo de la certeza total o incertidumbre parcial de su pronóstico, en el caso de un análisis fetal es aún mayor (39).

Diagnóstico «social» (India): No lejos del problema anterior es la utilización del análisis genético con propósitos «sociales». Este es el caso de la utilización del simple diagnóstico prenatal cromosómico como sexaje en la India, de forma que se evitaría el nacimiento de niñas (40).

DTC: Por último, el fenómeno denominado DTC (*direct to consumer*) que es el ofrecimiento de análisis genéticos y genómicos a la población a través de internet, sin la mediación de un médico o un consejero gené-

tico, podría facilitar la toma de decisiones en un embarazo de acuerdo a determinadas características fenotípicas del feto.

A propósito de estos parámetros y reflexiones, Sandel en su ensayo «Contra la perfección» *(41)* escribe*:* «Las injusticias que genera la sociedad no debe de resolverlas la biotecnología … sino reorganizando las instituciones sociales… Ya que cambiar la naturaleza de nuestros hijos para que tengan un mayor éxito en una sociedad competitiva puede parecer un ejercicio de libertad, pero es todo lo contrario, … El acto de libertad es cambiar la sociedad para que todo el mundo tenga cabida en ella».

AGRADECIMIENTOS

Este artículo es fruto del trabajo de los facultativos del Servicio de Genética Médica del Hospital Universitario Ramón y Cajal: Carlos San Román Cos-Gayón, Pilar Ferrando Palacio, María Teresa Sordo de Carrillo, Alicia Quintana Castilla, Concepción Villalón Villarroel y María José Cabrejas Núñez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real_Academia_Nacional_de_Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
2. RESTA, R.G., Eugenics and nondirectiveness in genetic counseling. Journal of genetic counseling. 1997;6(2):255-8.
3. CASE, J.T., Anencephaly successfully diagnosed before birth. Surg Gyn Obstet 1917;24:312-7.
4. TJIO, J.H., LEVAN, A., The chromosome number of man. Hereditas. 1956;42:1-6.
5. FUCHS, F., RIIS, P., Antenatal sex determination. Nature. 1956;177(4503):330.
6. STEELE, M.W., BREG, W.R., J.R., Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. Lancet. 1966;1(7434):383-5.
7. JACOBSON, C.B., BARTER, R.H., Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. Am J ObstetGynecol. 1967;99(6):796-807.
8. VALENTI, C., SCHUTTA, E.J., KEHATY, T., Prenatal diagnosis of Down's syndrome. Lancet. 1968;2(7561):220.
9. NADLER, H.L., Antenatal detection of hereditary disorders. Pediatrics. 1968;42(6):912-8.
10. YOON, P.W., OLNEY, R.S., KHOURY, M.J., SAPPENFIELD, W.M., CHAVEZ, G.F., TAYLOR, D., Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 1997;151(11):1096-103.

11. ZEITLIN, J.M., A.; DELNORD, M., EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010 2012.
12. BROCK, D.J., SUTCLIFFE, R.G., Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet. 1972;2(7770):197-9.
13. MERKATZ, I.R., NITOWSKY, H.M., MACRI, J.N., JOHNSON, W.E., An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. AmJObstetGynecol. 1984;148(7):886-94.
14. CANICK, J.A., KNIGHT, G.J., PALOMAKI, G.E., HADDOW, J.E., CUCKLE, H.S., WALD, N.J., Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. British journal of obstetrics and gynaecology. 1988;95(4):330-3.
15. BOGART, M.H., PANDIAN, M.R., JONES, O.W., Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. Prenatal diagnosis. 1987;7(9):623-30.
16. CUCKLE, H.S., WALD, N.J., BARKAI, G., FUHRMANN, W., ALTLAND, K., BRAMBATI, B., et al. First-trimester biochemical screening for Down syndrome. Lancet. 1988;2(8615):851-2.
17. BRAMBATI, B., MACINTOSH, M.C., TEISNER, B., MAGUINESS, S., SHRIMANKER, K., LANZANI, A., et al. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. British journal of obstetrics and gynaecology. 1993;100(4):324-6.
18. SPENCER, K., COWANS, N.J., MOLINA, F., KAGAN, K.O., NICOLAIDES, K.H., First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(2):147-52.
19. ESCUDERO FERNANDEZ, M,. Diagnóstico prenatal. Cribado combinado del primer trimestre, análisis crítico. An R Acad Nac Med (Madr) 2006;123:597-611.
20. CABREJAS NUÑEZ, M.J., Evaluación de las indicaciones del diagnóstico prenatal y evaluación de los resultados obtenidos en el Servivio de Genética del Hospital Ramón y Cajal: Universidad de Alcalá; 2013.
21. SIMPSON, N.E., DALLAIRE, L., MILLER, J.R., SIMINOVICH, L., HAMERTON, J.L., MILLER, J., et al. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. Canadian Medical Association journal. 1976;115(8):739-48.
22. GÓMEZ MANRIQUE, AAM, L.J.; AVILA PADILLA, S.; VILLALÓN VILLARROEL, C.; GARCÍA SAGREDO, J.M.; REPOLLÉS ESCARDA, M., Cribado combinado para la detección de trisomía 21 en el primer trimestre de la gestación. Impacto sobre la tasa de procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal tras 5 años de implementación. Prog Obstet Ginecol. 2012;55(4):173-80.
23. KARAOGUZ, M.Y., BAL, F., YAKUT, T., ERCELEN, N.O., ERGUN, M.A., GOKCEN, A.B., et al. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. Genetic counseling. 2006;17(2):219-30.
24. YANG, Y.H., JU, K.S., KIM, S.B., CHO, Y.H., LEE, J.H., LEE, S.H., et al. The Korean collaborative study on 11,000 prenatal genetic amniocentesis. Yonsei medical journal. 1999;40(5):460-6.

25. CARON, L., TIHY, F., DALLAIRE, L., Frequencies of chromosomal abnormalities at amniocentesis: over 20 years of cytogenetic analyses in one laboratory. American journal of medical genetics. 1999;82(2):149-54.
26. HAN, S.H., AN, J.W., JEONG, G.Y., YOON, H.R., LEE, A., YANG, Y.H., et al. Clinical and cytogenetic findings on 31,615 mid-trimester amniocenteses. The Korean journal of laboratory medicine. 2008;28(5):378-85.
27. MADEMONT-SOLER, I., MORALES, C., CLUSELLAS, N., SOLER, A., SANCHEZ, A., Group of Cytogenetics from Hospital Clinic de B. Prenatal cytogenetic diagnosis in Spain: analysis and evaluation of the results obtained from amniotic fluid samples during the last decade. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2011;157(2):156-60.
28. NICOLAIDES, K.H., Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenatal diagnosis. 2011;31(1):7-15.
29. SYBERT, V.P., MCCAULEY, E., Turner's syndrome. The New England journal of medicine. 2004;351(12):1227-38.
30. WELLESLEY, D., DOLK, H., BOYD, P.A., GREENLEES, R., HAEUSLER, M., NELEN, V., et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. European journal of human genetics: EJHG. 2012;20(5):521-6.
31. VIDEBECH, P., NIELSEN, J., Chromosome abnormalities and season of birth. Human genetics. 1984;65(3):221-31.
32. CZEIZEL, E., Some epidemiological characteristics of Down's syndrome in Hungary. Acta morphologica Hungarica. 1988;36(1-2):63-77.
33. STOLWIJK, A.M., JONGBLOET, P.H., ZIELHUIS, G.A., GABREELS, F.J., Seasonal variation in the prevalence of Down syndrome at birth: a review. Journal of epidemiology and community health. 1997;51(4):350-3.
34. NICOLAIDES, K.H., SNIJDERS, R.J., GOSDEN, C.M., BERRY, C., CAMPBELL, S., Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet. 1992;340(8821):704-7.
35. VAN LITH, J.M., FAAS, B.H., BIANCHI. D.W., Current controversies in prenatal diagnosis 1: NIPT for chromosome abnormalities should be offered to women with low a priori risk. Prenatal diagnosis. 2015;35(1):8-14.
36. COCCHI, G., GUALDI, S., BOWER, C., HALLIDAY, J., JONSSON, B., MYRELID, A., et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology. 2010;88(6):474-9.
37. LEROI, A.M., The future of neo-eugenics. Now that many people approve the elimination of certain genetically defective fetuses, is society closer to screening all fetuses for all known mutations? EMBO Rep. 2006;7(12):1184-7.
38. DORSCHNER, M.O., AMENDOLA, L,M., TURNER, E.H., ROBERTSON, P.D., SHIRTS, B.H., GALLEGO, C.J., et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. American journal of human genetics. 2013;93(4):631-40.
39. BUI, T.H., RAYMOND, F.L., VAN DEN VEYVER, I.B., Current controversies in prenatal diagnosis 2: should incidental findings arising from prenatal testing always be reported to patients? Prenatal diagnosis. 2014;34(1):12-7.

40. MADAN, K., BREUNING, M.H., Impact of prenatal technologies on the sex ratio in India: an overview. Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics. 2014;16(6):425-32.
41. SANDEL, M.J., Contra la perfección. Barcelona: Marbot Ediciones; 2007 2007.

INTERVENCIONES

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por tan interesante estudio enmarcado en la evolución social de los últimos 30 años, es fundamental conocer el entorno social en el proceso de desarrollo humano, al que me voy a referir,en una amplia perspectiva del modelo social como proyecto de vida en común

A una década del final de nuestra Guerra Civil y II Guerra Mundial en España el PIB en 1947-49 era de 59,800M$ (Geary-Khamis 1990), teniendo en cuenta la población el PIB/habitante cada español disponía de 2,198 $/año, en 1975 esta cifra se multiplica por 5 y llega a 15,660 (2001). En los últimos 40 años se ha seguido incrementando . El PIB en la actualidad es 1,04 B.€, y la Rpc 22,300 €. El PIB se contrajo con la recesión -1,2% (2013), pero subirá 1,3(2014) y 1,7%(2015), según la previsión Gobierno, Comisión europea.

Pero si la economía se puede recuperar, la Población se ve seriamente afectada .Estamos ante un invierno *demográfico*, mas bien un *suicidio demográfico*. En la década de los 60 a los 70 la Natalidad superaba los 650,000 al año, la época del *Baby boom*, con una población de unos 35 M, y una Tasa de fecundidad de 2,65. En el momento actual los Nacimientos son 389,600, y el índice sintético de fecundidad, hijos por mujer 1,32 (en las españolas 1,26, mas alta en las inmigrantes), cuando la sustitución de la pareja es de 2,16 hijos. Habrá mas Muertes que nacimientos en 2015, lo que ya sucede en 12 CCAA. En unas 4 décadas perderemos 8M. La edad media de maternidad son 33 años con lo que se reduce la natalidad. Las leyes sobre la aprobación del *aborto* han contribuido a este déficit de Natalidad, la Ley de salud sexual y reproductiva 2/2010, Ley Aido ,de gran carga ideológica , supuso 118,365 abortos (2011) y 112,390(2012). No nacieron 1 M de niños en 10 años. Se requiere no mas dilación del derecho a la vida del concebido, y una justa protección de la Maternidad.

Asi pues la falta d Natalidad que va a contribuir a la larga el poder mantener el Estado de Bienestar y una población envejecida, requieren una decidida política familiar ,Se considera el gasto social como inversor corrector de desigualdades, en lo que supone la educación, la sanidad, las pensiones, para trasformar y mejorar la actual realidad. Muchas gracias una vez mas por afrontar este importante estudio en nuestra realidad económica y social.

Prof.ª Castellano

Su conferencia ha sido de un gran interés porque nos ha trasladado todos los datos sobre los estudios genéticos realizados en su Servicio del Hospital Ramón y Cajal durante más de 30 años y la influencia de estos en el consejo genético. Mi pregunta es: Puesto que han recogido una casuística tan abundante, ¿Puede informarnos sobre su experiencia respecto a las denuncias por malpraxis que hayan podido producirse, en relación con errores diagnósticos bien por falsos negativos o por falsos positivos?.

Su respuesta fue que habían tenido mucha suerte ya que no se habían producido denuncias a tener en cuenta. Solo en algunos casos, la protesta porque no se pudo hacer el estudio por defecto en el material o muestra obtenida

Prof. Escudero Fernández

Gracias Sr. Presidente.

En primer lugar quiero unirme a la felicitación al Dr. García Sagredo por traer a la Academia un tema que esta totalmente de actualidad como es la determinación del ADN fetal en la sangre materna en las indicaciones vigentes del cribado del Diagnóstico Prenatal.

Voy a hacer unas reflexiones o comentarios sobre el tema.

Como ya ha dicho el Dr. García Sagredo yo hablé aquí en el año 2006 sobre el diagnóstico prenatal en el primer trimestre de la gestación con espíritu crítico sobre el estudio que hacíamos en el Hospital Clínico de San Carlos con casi 5000 casos estudiados. En este momento en este hospital que ahora dirige el Dr. Vidart llevan estudiadas 32000 mujeres embarazadas con 170 aneuploidías detectadas. Por ello sigue siendo útil

su uso sistemático para el cribado, que no diagnóstico, de aneuploidias en el diagnóstico prenatal.

Hoy día es mejor y más efectivo la determinación del ADN fetal en sangre materna, pero tiene algunas desventajas. Primero es una prueba que tarda en dar el resultado 15-20 días y que yo sepa la toma de muestras en Madrid solo se hace excepcionalmente en la Clínica Jiménez Díaz, en La Paz y en algunas clínicas privadas y hay que mandarla al extranjero. En segundo lugar cuesta entre 600-800 euros, lo que creo hay que tener muy en cuenta al valorar coste-beneficio, máxime si como he dicho es una prueba de cribado y no diagnóstica. Las únicas que son definitivas son la biopsia corial y la amniocentesis pero ambas son invasivas Sí que es verdad que la determinación del ADN fetal tiene unas altas tasas de sensibilidad y especificidad y unos falsos positivos intrascendentes por lo que hay que pensar que es la prueba del futuro.

Quiero por fin hacerle dos preguntas. Una que he leído que esta prueba es menos fiable y eficaz en obesas y otra su fiabilidad en embarazos dicigóticos que pueden ser de incluso distinto sexo, no así en los monocigóticos que cromosómicamente son monstruosamente iguales.

Muchas gracias, reitero mi felicitación y mi enhorabuena.

XX SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 11 DE NOVIEMBRE DE 2014

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

PERITONITIS TERCIARIA

TERTIARY PERITONITIS

Por el Excmo. Sr. D. LUIS GARCÍA-SANCHO MARTÍN

Académico de Número

Resumen

La peritonitis terciaria es una infección intraabdominal que surge en algunos pacientes afectos de peritonitis secundaria a pesar de recibir un tratamiento adecuado. Es un síndrome de peritonitis tardía, de más reciente conocimiento, del que todavía no existe una definición precisa y universalmente aceptada. Su diagnóstico es difícil y su tratamiento es complejo. Además de otras medidas, esta entidad requiere tratamiento quirúrgico temprano y repetido en forma de laparotomías a demanda o programadas, o bien mediante laparostomía. El pronóstico es muy grave y la mortalidad puede alcanzar hasta al 60% de los pacientes. Exponemos los aspectos más interesantes de esta enfermedad.

Abstract

Tertiary peritonitis is an intraabdominal infection that arises in some patients with secondary peritonitis, despite receiving appropriate treatment. Recently described, it is a syndrome of late peritonitis and we are still lacking a precise and widely adopted definition. Diagnosis is difficult and treatment is complex. Among other therapeutic efforts, this entity requires early and repeated surgical treatment, either on demand or scheduled laparotomy, or

even laparostomy. Prognosis is poor, and mortality can reach up to 60% of patients. We present the most interesting aspects of this disease.

INTRODUCCIÓN

La peritonitis es una inflamación del peritoneo, bien sea por microorganismos vivos (cocos, bacterias, hongos o virus) o por cualquier otro tipo de irritante, como jugos digestivos, orina, linfa, sangre o medicamentos locales, agentes físicos (radiaciones ionizantes, calor, desecación, traumatismos) y cuerpos extraños.

Bajo la denominación genérica de peritonitis como inflamación de la serosa peritoneal, se engloban numerosos cuadros anatomoclínicos que pueden clasificarse (cuadro 1) en atención a diferentes criterios (etiología, patocronia, lugar de adquisición, extensión o patogenia) de muy diferentes maneras, dando lugar a una terminología abundante. Para unificar criterios, evitar confusiones, comparar tratamientos, etc, la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS) y la Sociedad Paul Erlich consensuaron en un Congreso Internacional, celebrado en Hamburgo en 1987, una clasificación en cuatro grupos (peritonitis primaria, peritonitis secundaria, peritonitis terciaria y abscesos intraabdominales)[1], que con algunas modificaciones sigue empleándose (cuadro 2).

Las peritonitis son la forma más frecuente de infección intraabdominal (**IIA**), causa muy importante de morbilidad y mortalidad[2]. Muchos cirujanos utilizan ambos términos —IIA y peritonitis— como equivalentes o sinónimos, aunque realmente no lo son (hay peritonitis asépticas que no son una IIA e IIA que no son una peritonitis, como sucede con los abscesos intraparenquimatosos, por ejemplo). Existen diversas categorías de IIA, que se clasifican en tres grandes grupos[3]:

1. infección de un solo órgano abdominal (apendicitis, colecistitis, etc.), que puede o no complicarse con peritonitis
2. peritonitis (primaria secundaria, terciaria)
3. abscesos intraabdominales que se clasifican según su localización (intraperitoneales, retroperitoneales y parenquimatosos) y configuración anatómica (único, múltiple o multilocalizado).

La peritonitis, como tendremos ocasión de comentar, no es exclusivamente un problema local responsable de la puesta en marcha de

un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Si además la infección es grave y las bacterias y endotoxinas llegan a la sangre, se desencadena una respuesta sistémica conocida como sepsis de origen abdominal, cuya conseuencia puede ser el choque séptico y el fracaso multiorgánico, con serio peligro para la vida del paciente.

Las peritonitis primarias y las peritonitis secundarias son mejor conocidas[4]. Las peritonitis primarias (**PP**) son peritonitis difusas sin perforación visceral ni evidencia de foco inflamatorio en un órgano abdominal. Generalmente son de etiología monomicrobiana con microorganimos gram positivos y gram negativos. Existen diversas variedades (del niño, del adulto, del enfermo cirrótico, del paciente en diálisis peritoneal ambulatoria, tuberculosa, etc.) que suelen resolverse sin operación. Las peritonitis secundarias (**PS**) son localizadas o difusas y se deben a una solución de continuidad en la pared de órganos abdominales, con más frecuencia del aparato digestivo, con vertido del contenido gastrointestinal u otro líquido a la cavidad peritoneal. Son polimicrobianas, necesitan cirugía para su tratamiento y de ella hay tres tipos:

1. Por perforación de un órgano intraabdominal o por devascularización y necrosis visceral.
2. Postoperatoria, por dehiscencia anastomótica o de una sutura intestinal o por perforación accidental o desvascularización visceral.
3. Postraumática, en traumatismos abdominales abiertos o cerrados.

La peritonitis terciaria es una peritonitis tardía que se presenta después de una peritonitis secundaria que ha sido tratada quirúrgicamente y se asocia con una cavidad peritoneal estéril o contaminada por hongos o por microorganismos de baja patogenicidad.

PERITONITIS TERCIARIA

Definición

Debemos comenzar diciendo que, hasta ahora, no existe una definición adecuada, clara, precisa y universalmente aceptada y aquí comienza una primera dificultad para conceptuar esta entidad. Su caracterización ha ido perfilándose a lo largo de los últimos años añadiendo algunos de-

talles sobre su naturaleza, lo que ha permitido ir creando un cuerpo de doctrina sobre este proceso.

En 1990, Nyström y cols.[5] proponen una definición para describir lo que llaman ***peritonitis persistentes*** como un síndrome debido a la persistencia o recidiva de una peritonitis después de operar una PS, que evoluciona con disfunción multiorgánica (**DMO**) y que cursa con una elevada mortalidad. Al reoperar a estos pacientes, conducta que no siempre mejora con claridad su estado, puede no encontrarse de forma clara un foco séptico, aunque las muestras de tejidos y líquido si manifiesten signos de inflamación. Por otra parte, en el estudio microbiológico del exudado peritoneal obtenido en el campo operatorio no se encuentran los patógenos habituales en las PS. Rotstein y Meakin, en este mismo año, introdujeron la denominación de PT para referirse a estos cuadros[6].

Unos años después, Reemst en 1996, afirma que la PT es una peritonitis difusa, en la que, sin que exista un foco séptico bien definido, no se aíslan microorganismos en unos casos y en otros se encuentran hongos o bacterias de baja patogenicidad[7].

En 1998, Nathens y cols. afirman que la PT es una peritonitis persistente o recidivante, probada por cultivo, al menos 48 h después del tratamiento quirúrgico y antimicrobiano *aparentemente adecuado* de una peritonitis bacteriana secundaria[8].

Malangoni, en el año 2000, define a la PT como un síndrome de peritonitis tardía que se presenta como un proceso recidivante después de una peritonitis secundaria o primaria que ha sido tratada quirúrgicamente y con antibióticos adecuados, pero la infección no se resuelve[9]. Se trata de una forma especial de peritonitis, de más reciente descripción, difícil de definir teniendo en cuenta los diversos criterios utilizados en su diagnóstico, de tratamiento complejo y pronóstico muy grave.

También se ha apuntado el criterio del número de reoperaciones necesarias tras la operación inicial de la PS de partida para que la IIA tenga la consideración de PT, variando entre una sola reoperación[10] o tres reoperaciones[11].

A medida que se ha ido teniendo más experiencia y se van haciendo más publicaciones sobre PT, su definición, apoyándose en las precedentes, se va haciendo cada vez más completa. En una Conferencia Internacional de Consenso celebrada en 2005, se define a la PT como una inflamación peritoneal que persiste o recidiva, con signos clínicos de irritación perironeal, después de 48 horas del tratamiento aparentemen-

te adecuado de una PS y está producida por microorganismos nosocomiales[12]. Se distinguen tres categorías:

1. **PT confirmada**. Se aíslan uno o más patógenos nosocomiales del exudado peritoneal o de la sangre tras 48 horas de tratamiento de una PP o PS. La flora más frecuentemente aislada corresponde a *Staphylococci* plasma-coagulasa negativo, varias especies de *Candida*, de *Enterococci*, de *Pseudomonas*, de *Enterobacter*, y otras (véase microbiología), que coincide con el sobrecrecimiento de los mismos patógenos en el tracto gastrointestinal.
2. **PT probable**. Manifestaciones clínicas compatibles con peritonitis, con signos de inflamación persistente (más de 500 leucocitos/ml en el líquido peritoneal) aunque no haya confirmación microbiológica.
3. **PT posible**. Persisten signos de inflamación sistémica sin evidencia documentada de inflamación peritoneal persistente después de una PS.

En definitiva, la PT puede definirse como la persistencia o recidiva de una IIA grave tras un aparentemente adecuado control quirúrgico del foco de una PS, que se caracteriza por un prolongado periodo de inflamación sistémica y de disfunción orgánica que se acompaña de altas tasas de SRIS, sepsis, sepsis grave o choque séptico[13]. Debe entenderse como control quirúrgico adecuado del foco de la PS a la completa erradicación del mismo, con lo que la mayoría de los pacientes se recupera. Sin embargo, un grupo de enfermos desarrollará un cuadro clínico con signos de peritonitis a pesar del aparente buen control del foco primario que terminará con una reoperación. Esto no tiene nada que ver con la persistencia del cuadro séptico tras la operación inicial por un fallo técnico o la dehiscencia de una sutura, que debe considerarse como una PS que continúa su curso, como una complicación de la PS que necesitará reoperación, y no como una PT.

De todas formas, en la práctica clínica puede resultar muy difícil delimitar el momento en que el paciente pasa de una PS a una PT, ya que existe una continuidad entre ambos procesos. Por esta razón, algunos autores[14] consideran que, en muchas ocasiones, el diagnóstico de esta entidad necesita más arte que ciencia.

Sin embargo, otros autores piensan que el término PT debería desaparecer, pues esta situación simplemente se refiere al fracaso terapéutico de una PS que da lugar a un estado de infección persistente[15].

Microbiología

El diagnóstico microbiológico es fundamental a la hora de establecer el tratamiento antibiótico. La microbiología de los distintos tipos de peritonitis muestra notables diferencias, pues solo ocasionalmente, en las PT, se encuentran las bacterias más frecuentemente halladas en las PS, como son *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*. En el caso de las PT influyen de forma decisiva muy diversos factores, como son: el tratamiento antibiótico previo a su instauración que modifica la microbiota intestinal, las intervenciones quirúrgicas repetidas a las que se ve sometido el paciente, su estado de nutrición e inmunitario sistémico, las comorbilidades y el estado de inmunoparálisis peritoneal que impide controlar la infección.

Durante la operación inicial o las reoperaciones sucesivas de la PT, en las muestras obtenidas del exudado peritoneal, que suele ser poco abundante, serohemático y sin fibrina, o del líquido procedente de los drenaje en el posoperatorio inmediato[16], pueden encontrarse microorganismos endógenos de escasa patogenicidad o patógenos nosocomiales multirresistentes. Generalmente predominan los microorganismos gramnegativos[17], sobre todo *Enterobacter* spp. y microorganismos nosocomiales multirresistentes[18]: *Pseudomona aeruginona, Acinetobacter baumanni, Proteus mirabilis,* enterobacterias productoras de BLLE (betalactamasas de espectro extendido)*, de* betalactamasa AmpC, carbapenemasas o resistentes a quinolonas. También se aíslan patógenos grampositivos endógenos, gérmenes de escaso poder patógeno intrínseco[19], como *Enterococcus* spp., sobre todo *E. faecium,* a veces resistente a la vancomicina (ERV) y *Staphyilococcus* spp., como *S. epidermidis,* principal estafilococo plasmacoagulasa negativo y *S. aureus* que puede ser resistente a la meticilina (SARM). Además se aíslan *Candida* spp., sobre todo especies distintas a *C. albicans* (*C. glabrata* y C. *krusei*)[20]; estas peritonitis fúngicas son más frecuentes en pacientes con PT que con PS, y se asocian a una mayor mortalidad[21]. Por otra parte, los cultivos, hasta en un 15% de los casos, son negativos.

Las muestras para microbiología deben repetirse en cada reoperación, pues el resultado orienta el tratamiento antimicrobiano.

Factores de riesgo

Resulta interesante conocer aquellos factores de riesgo que, a pesar de un tratamiento adecuado de los pacientes con PS, influyen en que la

IIA evolucione hacia una PT, cuya mortalidad, que oscila entre el 30 % [22] y el 64%[8], es por lo menos el doble que la de las PS. En este sentido se han propuesto numerosas situaciones con mayor influencia en la génesis de una PT, que, por otra parte, son superponibles a aquellas que pueden complicar la evolución de las PS. Entre estos factores de riesgo se citan la malnutrición e hipoalbuminemia[23], las comorbilidades, la antibioticoterapia inadecuada de la PS por resistencia a los antibióticos utilizados[24], la fiebre y la leucocitosis[25] y la disfunción o el fracaso multiorgánico, sobre todo de riñón, pulmón e hígado[26]. La edad, mencionada también como factor de riesgo, juega un papel discutible, si bien la menor reserva fisiológica más que la edad en sí misma, puede estar asociada a una mayor incidencia de PT. La fuente de la infección en la operación inicial ha mostrado que algunas patologías, como la diverticulitis perforada y otras perforaciones cólicas, gastroduodenales, del intestino delgado y apendiculares[13] son las más habituales; en otros estudios la dehiscencia del muñón duodenal, la peritonitis tras cirugía hepatobiliar o tras pancreatitis necrohemorrágica han sido causa más frecuente de PT[27].

Otros factores de riesgo señalados son la puntuación elevada de las escalas de gravedad APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)[28 a], introducida por Knaus y cols. en 1985[29] y SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*)[28 b], introducido en 1993 por Le Gall y cols.[30], que indican mayor probabilidad de muerte y de recidiva o persistencia de la peritonitis. Cuando el SAPS II es superior a 39 puntos en el segundo día postoperatorio de la PS, indica necesidad de reoperación por probable PT[13]. Ambos índices son muy utilizados en las UCI.

El APACHE II se obtiene de la suma de los puntos correspondientes a tres componentes: 1) Índice o escala fisiológica aguda (*Acute Physiology Score*), que valora once variables fisiológicas (0 a 4 puntos cada una, siendo 0 el estándar de normalidad) y se le suma la cifra resultante de restar de 15 el valor de la escala de coma de Glasgow que presenta el paciente en estudio; esta valoración se hace en las primeras 24 horas de ingreso. 2) Edad, que se valora entre 0 (menores o iguales a 44 años) y 6 puntos (iguales o mayores de 75 años). 3) Estado de salud previo (*Chronic Health Evaluation*) definido por la puntuación de variables correspondientes a enfermedad crónica grave de los sistemas cardiovascular, respiratorio, hepático, renal e inmunológico.

El SAPS II tiene en cuenta la valoración de once variables fisiológicas, la escala de coma de Glasgow, tres variables de estado de salud previa (carcinoma metastásico, neoplasia hematológica y SIDA), la edad y

una variable indicando el tipo de admisión en UCI (cirugía programada, cirugía urgente o causa médica).

La valoración de la escala conocida como MPI *(Mannheim Peritonitis Index*), descrita y desarrollada por Linder y cols.[31] en 1987, se realiza en el momento de la intervención quirúrgica por peritonitis secundaria. Se obtiene sumando los puntos asignados a cada uno de los parámetros considerados (cuadro 3), y cuando supera los 22 puntos requiere reoperación[13]. Con un valor igual o menor de 21 la mortalidad es del 2% al 5% y cuando la puntuación es igual o mayor de 29 oscila entre el 59% y el 95%[32, 33].

Otro índice, conocido como ARPI (*Abdominal Reoperation Peritonitis Index*), desarrollado por Pusajó y cols.[34], tiene en cuenta una serie de factores, como son la cirugía de urgencia en la primera operación, fracaso respiratorio, fracaso renal, íleo de más de 72 horas tras la cirugía de la PS, dolor abdominal después de 48 horas de la cirugía, infección de la herida, alteración de la conciencia y síntomas que aparecen después del cuarto día postoperatrorio (cuadro 4). A cada uno de estos parámetros se le da una determinada puntuación y su suma constituye el índice ARPI. Cuando alcanza un valor superior a 13 puntos la reoperación es necesaria en el 90% de los pacientes.

También puede utilizarse otro índice llamado SOFA (*Sequencial Organ Failure Assessment*)[28 c], inroducido en 1993 y revisado en 1996[35], que tiene en cuenta la función del aparato respiratorio, de la coagulación (número de plaquetas), del hígado, del aparato cardiovascular, del sistema nervioso (escala de Glasgow) y del riñón, utilizando parámetros sencillos. A cada aparato se le da una puntuación (0-4) y el índice resulta de la suma de la puntuación de cada uno de ellos. El índice se calcula a lo largo de varios días seguidos: su empeoramiento al tercero o cuarto día puede indicar la necesidad de la reintervención quirúrgica.

En los enfermos con PT, las transfusiones, como en otros pacientes críticos, aumentan la morbimortalidad y, en muchas ocasiones, resultan excesivas, potencialmente dañinas y pocas veces beneficiosas. Por ello debe valorarse muy bien la necesidad de la transfusión, pues en un 25% de los casos se hace de forma arbitraria[36].

Fisiopatología

Desde el punto de vista fisiopatológico y de forma muy resumida, en las peritonitis ocurren acontecimientos locales (peritoneales) y sistémi-

cos[37, 38]. La respuesta local, como consecuencia del vertido del contenido gastrointestinal a la cavidad peritoneal, da lugar a irritación de la serosa, que produce vasodilatación, hiperemia, edema y exudación de líquido. Al mismo tiempo se produce un íleo paralítico reflejo, con dilatación de asas intestinales, disminución de la capacidad de absorción, acúmulo de aire deglutido y originado por la proliferación bacteriana, acúmulo de secreciones fisiológicas e hipersecreción refleja. Todas estas circunstancias dan lugar a distensión intestinal, con formación de un «tercer espacio» e hipovolemia, que por sí misma podría llevar al choque hipovolémico, al fracaso multiorgánico y a la muerte. La irritación del peritoneo parietal da lugar a contractura muscular refleja, signo de gran valor semiológico para el cirujano.

Las endotoxinas, lipopolisacaridos (LPS) de la pared de las bacterias gramnegativas, se unen a una proteína transportadora denomninada LBP (*lipoprotein binding protein*) para formar el complejo LBP-LPS, que activa el complemento y el receptor CD14 de los monocitos e induce la síntesis de citocinas. En las primeras horas de la respuesta inflamatoria, los monocitos liberan citocinas proinflamatorias (TNF α, IL-1, IL-6 e IL-8) y factor activador de las plaquetas (FAP), responsables del SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), que actúan sobre los neutrófilos y las células endoteliales. Consecuencia de ello es la puesta en marcha de la cascada de la inflamación, con producción de bradicinina, que provoca edema, activación de la coagulación, que produce isquemia por microtrombosis, producción de metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos y prostaglandinas) y de óxido nítrico, responsables de vasodilatación, y liberación de radicales libres de oxígeno, con destrucción tisular. Todos estos hechos son responsables de las lesiones orgánicas que aparecen en este cuadro. Como protección del organismo se liberan también citocinas antiinflamatorias o contrarreguladoras (IL-4, IL-10, IL-13, rsTNF-I, rsTNF-II, raIL-1), que dan lugar al CARS (síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria), y se produce así una reacción equilibrada o balanceada en la respuesta inflamatoria. Cuando hay una respuesta inflamatoria desmesurada se produce un FMO hiperagudo; el predominio de los mecanismos de contrarregulación conduce también al FMO y a una situación de anergia. El equilibrio entre ambas respuestas, conocido como MARS (síndrome de respuesta antagonista mixta), lleva a la curación.

Después de las primeras 4 horas, los neutrófilos destruyen las bacterias por fagocitosis. El efecto procoagulante de las citocinas estimula la

formación de una malla de fibrina, que a modo de barrera física, tiende a localizar la infección para que se forme un absceso intraperitoneal. Si esto no sucede se produce una peritonitis difusa, con paso de endotoxinas a la sangre (lo que también puede suceder desde un absceso), y se produce así una respuesta sistémica o sepsis de origen abdominal, que puede expresarse, según su intensidad, como sepsis, sepsis grave, o choque séptico, denominado hipodinámico o frío si va precedido de hipovolemia o caliente o hiperdinámico, si no se acompaña de hipovolemia. En cualquier caso, si la situación no se remedia se llega a la situación de DMO, FMO y muerte.

En definitiva, como respuesta a la infección o a reoperaciones repetidas se producen citocinas, unas proinflamatorias (TNFα, IL-1, IL-8, IF-ɣ, GM-CSF) y otras antiinflamatorias (IL-4, IL-10 [también conocida como factor inhibidor de la síntesis de citocinas proinflamatorias por los linfocitos T, CSIF en inglés], IL-13, ra IL-1[39], rs TNF[40]). Las proinflamatorias reclutan células para combatir los microorganismos invasores y sus toxinas, retirar los tejidos dañados y favorecer la reparación de las lesiones (SRIS o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Para proteger al paciente de los posibles daños derivados de una respuesta inflamatoria excesiva, se pone en marcha un mecanismo de contrarregulación con liberación de citocinas antiinflamatorias (CARS o síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria), que si es excesiva y predomina sobre la respuesta inflamatoria disminuye la capacidad de los monocitos para producir mediadores proinflamatorios y su capacidad para presentar antígenos (expresión HLA-DR), con lo que disminuye la respuesta inmune y se entra en una situación de anergia. La homeostasis se alcanza cuando la respuesta inflamatoria y la respuesta inmune están equilibradas (MARS o síndrome de respuesta antagonista mixta).

Ante una agresión peritoneal la respuesta inicial es proinflamatoria, responsable de manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave o choque séptico y disfunción de órganos. En el caso de persistir la peritonitis y desarrollarse una PT prevalece la respuesta antiinflamaria, y se produce una suspensión de la respuesta inmunológica (anergia), y al inhibirse la síntesis de agentes proinflamatorios, la inflamación peritoneal es exigua por inmunoparálisis local y sistémica. Esta situación aparece cuando los monocitos presentan una expresión de HLA-DR (CD14), que es un receptor de superficie celular del complejo mayor de histocompatibilidad menor del 30 % y muestran un empeoramiento de su función inmulógica[41, 42, 43].

Los factores predisponentes para la inmunoparálisis son muy variados. Unos son dependientes del enfermo (genotipo, deficiencia inmunitaria, edad, desnutrición); otros son iatrogénicos (agresión quirúrgica, transfusión de sangre, medicación inmunosupresora) y otros se deben a enfermedades concomitantes (enfermedades malignas, neutropenia)[44]. Por esta razón, la estimulación inmunológica administrando factores hematopoyéticos de crecimiento (G-CSF, GM-CSF) e IFN-Y puede ser una buena medida terapéutica. El factor estimulante de la colonia de granulocitos promueve la diferenciación de neutrófilos y sus funciones, potenciando la capacidad letal de los agentes antimicrobianos y un aumento de monocitos HLA-DR+. El IFN-Y también mejora el nivel de monocitos con expresión HLA-DR.

El estudio de los factores genéticos relacionados con la inmunoparálisis juega actualmente un papel novedoso e interesante, pues los pacientes con determinados genotipos tienen mayor riesgo para desarrollar infecciones sistémicas, que tienen también una mayor mortalidad. Por esta razón, se han realizado varios estudios de diferentes polimorfismos en citocinas responsables de la respuesta infamatoria. Así, se ha visto que, estudiando pacientes sometidos a cirugía digestiva mayor, el polimorfismo Ncol (enzima de restricción) en el intrón 1 del gen TNF-β influye en la aparición de complicaciones postoperatorias: los heterocigotos con genotipo TNF-β1/β2 tienen un riesgo relativo de complicaciones 1,6 veces mayor que los homcigotos TNF-β1/ β1. Por otra parte, los homocigotos con genotipo TNF-β2/β2 que desarrollan una complicación tiene un riesgo relativo 1,5 veces mayor de que sea grave y una mortalidad significativamente más elevada[45]. También los polimorfismos del gen del TNF-α condicionan la frecuencia de aparición de complicaciones[46]. Es así que el 20 % de la población tiene un alelo del gen TNF-α, situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), que contiene guanina en lugar de adenosina (TNF 2 [G/A] en lugar del gen TNF 1 [G/G]) en la posición -308, y en estos pacientes la posibilidad de muerte por choque séptico se multiplica por 3,7. Por otra parte los pacientes con dos copias (en lugar de cinco copias) de un conjunto de 86 pares de bases, en una zona que contiene un número variable de copias dentro del intrón 2 del gen del raIL1 (antagonista del receptor de la IL-1) en el cromosoma 2(2q14.2), lo que sucede en un 25% de la población, tienen un riesgo relativo de 2,14 para desarrollar sepsis grave[47, 48].

Los gérmenes responsables de la PT pueden llegar a la cavidad peritoneal por contaminación exógena durante alguna de las operaciones

quirúrgicas, por la selección del inóculo inicial como consecuencia del tratamiento antibiótico o por traslocación bacteriana de la flora intestinal. Esta consiste en el paso de bacterias entéricas y sus productos a través de la mucosa intestinal (a través de los enterocitos [vía intracelular] o entre ellos [vía intercelular]), a los ganglios mesentéricos primero y luego a órganos distantes a través de la sangre. Este hecho tiene lugar por la acción de factores que alteran la barrera intestinal (isquemia intestinal, operación quirúrgica y manipulación del intestino, ayuno, íleo que facilita la adherencia bacteriana a la mucosa, politraumatismos o alteración del GALT (G*ut Associated Lymphoid Tissue*) que constituye el sistema inmune del intestino.

La disfunción endocrina juega un papel muy importante en la respuesta corporal a la peritonitis. Como consecuencia del estímulo infeccioso se activa el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, con lo que se eleva el cortisol sérico, que contribuye a restaurar la homeostasis con su participación en el metabolismo, el mantenimiento del tono vasomotor y la modulación de la respuesta inmune. Si, como en la PT, persiste el estrés, puede suceder que la secreción de esteroides sea insuficiente ante las necesidades aumentadas y se desarrolle el fenómeno de insuficiencia suprarrenal relativa y se requiera el aporte exógeno, como sucede en el choque séptico hiperdinámico, para revertir el cuadro.

La prolongación del cuadro agota las reservas de proteínas por aumento del catabolismo y se entra en una fase de balance nitrogenado negativo[49], lo que aumenta la morbilidad y la mortalidad. Por esta razón, se ha recomendado el uso de agentes anabolizantes como la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), que además modulan la respuesta inmune al estimular la proliferación y diferenciación de linfocitos T y células NK, así como la proliferación, quimiotaxis y fagocitosis de los neutrófilos, si bien esta medida no es universalmente aceptada[44].

Anatomía patológica

En las PT las relaparotomías no suelen revelar abscesos sino colecciones exudativas difusas y no suelen hallarse focos evidentes de infección. Con un peritoneo enrojecido, edematoso e hiperémico, lo más frecuente es encontrar una escasa cantidad de líquido peritoneal, de aspecto serohemático, y una llamativamente escasa cantidad de fibrina. El foco

séptico rara vez es accesible al drenaje percutáneo y muchas veces es de difícil localización en la cavidad abdominal, de modo que un cirujano inexperto ante estos hallazgos puede pensar que la cavidad peritoneal está limpia y que la laparotomía no habría sido necesaria.

Clínica

La PT es una peritonitis nosocomial postoperatoria, con el antecedente de intervención quirúrgica por PP o PS, en un paciente muchas veces ingresado con anterioridad en UCI, y sometido a tratamiento antibiótico previo (varias pautas y casi siempre de amplio espectro)[50].

La PT puede presentarse con las manifestaciones clínicas de un abdomen agudo con cuadro séptico (fiebre, leucocitosis, estado hiperdinámico e hipermetabólico, taquicardia, taquipnea, hipotensión o choque hipovolémico o choque séptico). Hay que tener en cuenta que el tratamiento en UCI puede enmascarar el cuadro clínico y alterar sus síntomas y signos, y puede ser muy difícil documentar la causa de la situación del paciente. Debe sospecharse cuando persiste la fiebre y se han descartado otras complicaciones postoperatorias (flebitis, neumonía, infección del tracto urinario) o aparecen manifestaciones de sepsis o FMO.

Entre las manifestaciones clínicas destaca el dolor, que es el síntoma más constante; es de características variables, se agrava con el movimiento, y puede ser agudo o insidioso y con más frecuencia continuo e intenso. Los vómitos y el cese de emisión de gases y heces completan el cuadro subjetivo. A la inspección el paciente tiene aspecto de gravedad, permanece inmóvil en la cama, el abdomen está aplanado por contractura muscular o distendido por el íleo, y la taquipnea con respiración costal superior está presente. Existe hiperestesia cutánea y la palpación, tanto superficial como profunda, es dolorosa, con defensa y contractura muscular, signo de Blumberg, etc. La percusión, que despierta dolor, muestra timpanismo y la auscultación expresa silencio abdominal.

El estado general está comprometido: fiebre por encima de 38 ^{0}C, aunque los enfermos con choque séptico pueden mostrar hipotermia, deshidratación, taquicardia, hipotensión, choque, DMO o FMO, alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio acidobásico. El cuadro comienza con síntomas de SRIS, en este caso sepsis por ser de origen infeccioso, con temperatura de más de 38 ^{0}C o menos de 36 ^{0}C, frecuencia

cardíaca mayor de 90 pulsaciones por minuto, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto o $PaCO_2$ menor de 32 mmHg y recuento de leucocitos superior 12.000/mm^3 o inferior a 4.000/mm^3. De esta situación puede pasarse a la de sepsis grave (disfunción orgánica, hipotensión arterial y signos de hipoperfusión periférica [acidosis láctica mayor de 2 mmol/l, oliguria menor de 30 ml/h, alteración mental]), choque séptico (hipotensión a pesar del aporte de líquidos, persistencia de hipoperfusión periférica, necesidad de agentes inotrópicos o vasopresores para mantener la tensión arterial), que puede ser de dos tipos: a) Choque hiperdinámico o caliente, sin hipovolemia previa por acúmulo de líquidos en el tercer espacio, hipotensión moderada, extremidades secas y calientes, taquicardia, disminución de las resistencias vasculares periféricas y aumento del gasto cardíaco, presión venosa central normal, hiperventilación, y alcalosis respiratoria inicial que acabará en acidosis respiratoria por las lesiones tisulares; dejado a su evolución natural se transforma en un choque hipodinámico. b) Choque hipodinámico o frío, con hipovolemia previa por existencia de un tercer espacio, que cursa con hipotensión marcada, extremidades frías, palidez cutánea, taquicardia con pulso débil y miserable, disminución del gasto cardíaco y aumento de las resistencias vasculares periféricas, oliguria marcada y acidosis metabólica. El FMO es el grado máximo de infección[51].

La infección se considera grave o leve-moderada en función que existan o no criterios de sepsis grave.

Diagnóstico

Se basa en la historia clínica, con el antecedente de PS o PP previamente tratada de forma adecuada pero sin resolución de la enfermedad. La sintomatología y la exploración física pueden ser engañosas por el tratamiento a que el paciente está sometido en la UCI.

Las pruebas de laboratorio habituales muestran leucocitosis con desviación izquierda, a veces leucopenia en caso de sepsis. La bioquímica puede ser normal, aunque en casos graves puede haber aumento de urea e hipernatremia por la deshidratación, y acidosis metabólica. La punción-lavado peritoneal pocas veces es practicable en estos pacientes, si bien puede aportar datos interesantes de diagnóstico (hematíes, leucocitos, estudio microbiológicio, etc).

Otros parámetros de laboratorio, como son los marcadores biológicos o sustancias que se producen por las células inflamatorias o derivadas del metabolismo celular como respuesta a cualquier agresión, pueden prestar una importante ayuda para valorar la sepsis, su evolución y la eficacia o fracaso del tratamiento establecido. De los muchos marcadores ensayados, desde el punto de vista clínico los más útiles son el ácido láctico, la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT)[52, 53]. El primero, el ácido láctico, fácil de determinar, es un marcador de hipoxia tisular, y cuando su concentración, en un cuadro de sepsis, supera los 4 mol/l, es indicador de choque séptico; los valores entre 2 y 4 mmol/l muestran una buena correlación con la tasa de mortalidad.

La PCR es un buen marcador de infección. Es una proteína de fase aguda, producida por el hígado. Está constituida por cinco subunidades (cada una es un polipéptido de 206 aminoácidos), cuya síntesis es estimulada por la IL-6; en personas sanas su concentración sérica es menor de 1 mg/l, aumenta en la vejez y embarazadas y en infecciones graves alcanza concentraciones de 4-20 mg/l. Su aumento aparece a las 4 horas del estímulo, alcanzando su máxima concentración a las 48-72 horas, siendo su tasa más elevada en casos de infección que de inflamación no séptica. La PCR que desciende entre el ingreso y el cuarto día pronostica recuperación completa y sirve como marcador de respuesta o eficacia del tratamiento. El ascenso a las 48 horas de tratamiento es predictor de fracaso terapéutico.

La PCT es un polipéptido de 116 aminoácidos, precursor de la calcitonina que se sintetiza en las células C o células parafoliculares del tiroides y se encuentra en la sangre en niveles menores de 0,5 ng/ml o es indetectable en personas sanas. Se eleva de forma escasa en infecciones víricas o bacterianas localizadas (0,5-20 ng/ml), de forma moderada en el SRIS (20-85 ng/ml) y de forma intensa (hasta 1000 ng/ml) en la infecciones bacterianas sistémicas. Es un buen marcador de eficacia terapéutica, con descenso rápido de su tasa sérica cuando el tratamiento (antibiótico y quirúrgico) es adecuado. Se correlaciona bien con la gravedad de la sepsis y su valor pronóstico es superior al de la PCR.

Entre las pruebas de imagen la radiografía simple, no siempre realizada por la situación del paciente, muestra distensión intestinal y niveles hidroaéreos como signos de íleo, y aire subdiafragmático (neumoperitoneo) en caso de perforación visceral, si bien este hallazgo puede corresponder al aire residual de la laparotomía. La TAC y la ecografía aportan

datos extraordinariamente útiles, con la ventaja de que esta última puede ser realizada a pie de cama, sin mover al enfermo. Ambas pruebas, además, pueden ser una buena guía para la punción de una colección y la obtención de muestras, lo que no siempre es posible en la PT.

El valor de los parámetros clínicos y de laboratorio, así como las escalas de valoración es muy discutido[14]. En la conferencia de consenso de UCI[12], se postulan, desde el punto de vista microbiológico las tres categorías de PT (confirmada, probable y posible) comentadas anteriormente. El MPI valora la gravedad y pronóstico de la PS al comienzo, en el momento de operarla, y ha sido validado, considerándose un buen índice riesgo. Otro índice útil es el SAPS II[27], pues con un valor superior a 39 en el segundo día postoperatorio de la PS indica necesidad de reoperación[13].

Evolución

La evolución de la PT es variable: desde la curación sin secuelas a la muerte en un gran porcentaje de pacientes, pasando por la formación de abscesos y la curación con secuelas en forma de perivisceritis, bridas y adherencias. También el tratamiento quirúrgico, como veremos a continuación, puede ser fuente de muy diversas complicaciones evolutivas, como evisceración, eventración, fístula intestinal, etc.

Tratamiento

El tratamiento de la PT debe llevarse a cabo en la UCI por un equipo multidisciplinar, dada la dificultad y complejidad de los numerosos problemas que pueden presentarse durante el mismo y la necesidad de cambios de estrategia a lo largo de la evolución y según la respuesta del paciente.

Dicho tratamiento reviste tres aspectos fundamentales: a) antibioticoterapia, b) tratamiento quirúrgico y c) medidas de soporte. Tanto el tratamiento antimicrobiano como el quirúrgico debe realizarse dentro del denominado «período decisivo», lo antes posible, puesto que pasado este tiempo, cuando ya el inóculo bacteriano sobrepasa la capacidad defensiva del paciente, su eficacia es menor.

1. Terapia antimicrobiana

Las PT suelen ser monomicrobianas y en ellas rara vez participan patógenos anaerobios. Para su tratamiento se han propuesto pautas muy diversas[15, 38, 52, 53, 54, 55, 56, 57] en cuanto a los antibióticos elegidos, la asociación de los mismos y la duración del tratamiento.

En la PT es necesario establecer un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, puesto que se trata de una peritonitis nosocomial en pacientes graves, inmunodeprimidos, que han recibido una terapia antibiótica previa para el tratamiento de la PS, con una puntuación mayor de 15 en la escala APACHE II, desnutridos y, muchas veces, con enfermedades concomitantes más o menos importantes (cardíacas, renales, respiratorias, etc) y criterios de sepsis grave. Por esta razón el tratamiento debe cubrir frente a patógenos gram negativos multirresistentes, a cocos grampositivos, que también pueden ser resistentes, y a hongos[38]. Estas pautas se basan en el conocimiento de los microorganismos más frecuentemente aislados en las PT, sus patrones de sensibilidad y resistencia y la situación clínica del enfermo (función hepática, niveles de creatinina), que puede obligar a reajustar las dosis administradas. Así mismo es necesario tener conocimiento preciso (dosificación, mecanismo de acción, distribución, farmacocinética y farmacodinamia), de los antibióticos utilizados y de los factores de riesgo que agravan el pronóstico de la PT (edad, desnutrición, comorbilidades, etc).

Con estas consideraciones, algunas de las combinaciones de antibióticos más utilizadas son las siguientes[54]:

1. Un carbapenem (meropenem, doripenem, imipenem o ertapenem) más un glucopéptido (daptomicina, vancomicina, teicoplanina o ramoplanina) o linezolid más un antifúngico (fluconazol o candina).
2. Una cefalosporina de tercera (ceftazidima) o cuarta generación (cefepime) más una gliceciclina (tigeciclina) más fluconazol o candina.

En alérgicos a betalactámicos:

1. Tigeciclina más aminoglucósido antipseudomónico (gentamicina, tobramicina, amikacina) o quinolona antipseudomónica (ciprofloxacino, levofloxacino) más fluconazol o candina.

2. Metronidazol más aminoglucósido antipseutomónico o betalactámico monocíclico (aztreonan) más glucopéptido o linezolid más fluconazol o candina.

Cuando hay riesgo de infección por *P. aeruginosa* resistente se debe añadir un segundo antimicrobiano antipseudomónico. En PT por *Acinetobacter* spp. se recomienda el uso de colistina o tigeciclina, lo mismo que en las producidas por bacterias productoras de carbapenemasas[55]. En cuanto a los antifúngicos se recomienda utilizar candina cuando previamente el paciente ha sido tratado con fluconazol. La ineficacia del tratamiento inicial puede requerir un tratamiento empírico de rescate[38].

La microbiología de exudado peritoneal obtenido en intervenciones quirúrgicas sucesivas indicará el espectro antibiótico más adecuado según el antibiograma.

En cuanto a la duración del tratamiento, esta es variable y generalmente oscila entre 3 y 7 días, buscando la menor toxicidad posible y el menor coste del tratamiento[15]. Como norma general el tratamiento puede suprimirse cuando la temperatura es inferior a 37,5^{0}C durante 24 horas, los leucocitos son inferiores a 12.000/mm^3, hay tolerancia oral a la ingesta y la motilidad intestinal se ha recuperado.

2. Tratamiento quirúrgico

En la PS, debida a la comunicación del tracto digestivo con la cavidad peritoneal (perforación visceral, dehiscencia anastomótica, traumatismo), el objetivo del tratamiento es reparar, controlar o extirpar la fuente de la infección, esto es, eliminar la causa de la contaminación y suprimir así el inóculo bacteriano, y drenar y limpiar la cavidad peritoneal de detritus. En la mayoría de estos casos la infección es eliminada con una sola operación. Sin embargo, cuando la contaminación peritoneal es extensa y coinciden otras circunstancias, la infección puede persistir o recidivar, apareciendo una PT, con una repercusión sistémica muy importante, que hace necesario la mayoría de la veces reoperar al paciente.

El tratamiento quirúrgico de la PT, que ocasionalmente puede hacerse en un solo tiempo operatorio, requiere casi siempre una cirugía más agresiva, con dos posibles estrategias operatorias: las relaparoromías sucesivas o dejar el abdomen abierto.

Las **relaparotomías** sucesivas pueden hacerse de dos formas: a demanda o de forma secuencial, programada a intervalos fijos (24-72 horas), independientemente del estado del paciente, cerrando en ambos casos la laparotomía al concluir cada operación. Comparando las ventajas e inconvenientes de las relaparotomías a demanda con las programadas, se demuestra que con las primeras se reducen significativamente la morbilidad, la duración de la respiración mecánica, la estancia en UCI y en el hospital y el coste hospitalario es menor. Las relaparotomías a demanda se suspenden cuando el paciente se ha recuperado clínicamente y los datos analíticos son favorables.

Las relaparotomías secuenciales, que tienen como objetivo anticiparse a la formación de colecciones sépticas y evitar así sus efectos sistémicos, se suspenden cuando la cavidad peritoneal macroscópicanente está limpia.

Los inconvenientes de las relaparotomías son las complicaciones anestésicas, las posibles lesiones viscerales, la necrosis de la fascia abdominal, las adherencias viscerales (peritonitis plástica), las evisceraciones, las eventraciones y otras[58].

La otra forma de tratar la PT es mediante **laparostomía**[59], dejando la pared abdominal sin cerrar de forma primaria, lo que se denomina «**abdomen abierto**»[60]. Esta técnica fue introducida por Ogilvie en 1940 para tratar las heridas abdominales de guerra[61] y se utiliza actualmente en el tratamiento de IIA graves, cuando hay síndrome compartimental abdominal (presión superior a los 20 mmHg), como sucede con frecuencia en la IIA, o cuando ya se han hecho tres o más relaparotomías sin recuperación del enfermo[62]. El cierre temporal del abdomen abierto puede hacerse de varias formas[63]:

a. Cubriendo el contenido abdominal con una bolsa de plástico (bolsa de Bogotá)[64] que se cose con una sutura continua al borde de sección de la aponeurosis de la laparotomía o a los bordes de la herida; es un procedimiento sencillo y de bajo coste[65].
b. Aplicando una malla sobre el contenido del abdomen[66]. La malla puede ser reticular absorbible, como las de ácido poliglicólico o de poliglactin 910, laminar como las de PTFE (politetrafluoretileno expandido), o bien prótesis compuetas.
c. Mediante una cremallera cuyos bordes se cosen a los bordes de sección de la aponeurosis de la laparotomía.
d. Con una lámina adhesiva análoga al *velcro*® (*Wittmann patch*), con una cara rugosa y otra lisa, suturando dos hojas, una a cada borde

de la fascia seccionada y adosando una a otra por su cara rugosa [67], lo que permite despegar sus caras para entrar en la cavidad abdominal y al concluir la revisión del contenido, volver a pegar las hojas, procurando ir acercando los bordes de sección de la fascia; esta técnica puede acompañarse de un sistema de vacío.

e. Empaquetado con compresas entre los bordes de la incisión, manteniendo estos aproximados mediante suturas de retención.
f. Sistema de vacío (VAC®, de *Vacuum Assisted Closure*)[68], introducido en 1995, colocando una lámina de polietileno perforada sobre las asas intestinales, por encima de esta una espuma de poliuretano, y cubriendo todo, incluida la piel, con una lámina de plástico transparente adherente que sella la cavidad abdominal; por debajo del conjunto se dejan drenajes perforados que se conectan a un sistema de aspiración que mantiene una presión negativa intraperitoneal de 100-150 mmHg y extrae líquido acumulado o de lavado. Este sistema puede añadirse al parche de Wittmann, por encima del mismo.
g. Aproximación de los bordes cutáneos sobre el defecto fascial con pinzas de campo o una sutura continua; esta técnica tiene el inconveniente de no prevenir la retracción de la aponerurosis, lo que dificultará después el cierre definitivo de la pared abdominal.
h. Aplicación de un plástico adhesivo sobre la herida abierta, aplicando una bolsa de drenaje en la parte más declive, procedimiento poco recomendable.

Las ventajas del abdomen abierto son varias: inspección del contenido en cualquier momento, fácil acceso a la cavidad peritoneal sin dañar la pared abdominal, máximo drenaje de exudados y descompresión del interior del abdomen, lo que facilita la perfusión visceral y la ventilación pulmonar. Sus inconvenientes son la evisceración, la eventración, la pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas y las fístulas entéricas.

Algunos de estos procedimientos pueden realizarse en la propia UCI donde está el paciente ingresado, lo que se denomina cirugía «a pie de cama» que se recoge en algunas publicaciones[69].

La cirugía, considerada como la piedra angular del tratamiento de las PS, en opinión de algunos autores, a veces no lo es tanto en la PT[70] , pues como es sabido la relaparotomía no siempre encuentra el foco de origen, sino exclusivamente un exudado serosanguinolento cuyo cultivo en algunos casos resulta estéril. Además, cuando el foco séptico se encuentra y

se drena adecuadamente, no siempre el paciente mejora persistiendo el FMO. En esta etapa de la enfermedad, cuando las laparotomías no aportan beneficio, resultan perjudiciales. Y es que las intervenciones sucesivas deterioran la respuesta inmune local y los lavados intraoperatorios de la cavidad peritoneal con soluciones cristaloides diseminan células inflamatorias y citocinas por su interior y se perpetúa así la respuesta sistémica, a lo que también puede colaborar la traslocación bacteriana derivada de la manipulación intestinal. Por estas razones, algunos autores limitan la limpieza peritoneal al drenaje aspirativo del exudado purulento y de restos fecales y al desbridamiento de abscesos si se encuenteran[71].

3. Medidas de soporte

Nos encontramos ante un paciente críticamente enfermo que ha sido sometido a varias laparotomías, ha recibido antibióticos de forma prolongada, que alteran su microbiota, sufre una prolongada ausencia de alimentación enteral con sus consecuencias digestivo-metabólicas, y ahora se encuentra sembrado de monitores y sometido a terapias invasivas, habitando un entorno colonizado por gérmenes multirresistentes.

Las medidas de soporte son medidas coadyuvantes imprescindibles en este tipo de enfermos, pues, junto con el tratamiento antibiótico y quirúrgico adecuados, en el caso de PS son la mejor profilaxis para evitar la aparición de una PT. En el caso de estas y otras IIA graves, la reanimación temprana y agresiva, sobre todo en pacientes con hipotensión arterial o ácido láctico sérico por encima de 4 mmol/l, influye decisivamente en la supervivencia. La monitorización del enfermo y el apoyo hemodinámico y respiratorio en la UCI tienen como objetivos conseguir una presión venosa central (PVC) de 8-12 mmHg, una presión arterial media (PAM) igual o mayor de 65 mmHg, una diuresis igual o mayor de 0,5 ml por kilogramo de peso y hora y una saturación venosa mixta de oxígeno mayor del 70%[72], cosa que generalmente se consigue, en la mayoría de los casos, en las seis primeras horas de ingreso y que debe mantenerse a lo largo de su estancia en la UCI.

Habitualmente estos pacientes requieren una reposición de la volemia con la administración de soluciones cristaloides y, muchas veces, para controlar la presión arterial, la administración de drogas inotrópicas vasopresoras, con frecuencia dobutamina, noradrenalina, dopamina y adrenalina. Deben evitarse las transfusiones de sangre, que solo se ad-

ministrará como concentrado de hematíes en caso de hemorragia activa si la saturación venosa mixta es menor del 70% y la hemoglobina es inferior a 7 g/dl. También se monitoriza la glucosa, procurando mantenerla en valores adecuados. Como medicación profiláctica se administran inhibidores de la secreción gástrica para prevenir la úlcera de estrés, y heparina subcutánea para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Si a pesar de una adecuada reanimación persiste el choque, la administración de una dosis baja de corticoides durante una semana puede colaborar a la normalización del paciente[73].

No hay que descuidar la alimentación del paciente, recurriendo siempre que sea posible a la nutrición enteral, mejor que a la nutrición parenteral, lo que contribuye a restaurar y mantener la función de la barrera intestinal y frenar la traslocación bacteriana[44].

Otras medidas terapéuticas de soporte sugeridas son la descontaminación selectiva del tracto digestivo, mediante la administración de una mezcla de agentes antimicrobianos no absorbibles (neomicina, polimixina E, anfotericina B, ácido nalidíxico, claritromicina u otros) y la administración parenteral durante los tres o cuatro primeros días de ingreso en UCI de una cefalosporina de tercera o cuarta generación. Este tratamiento ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos, sobre todo en peritonitis nosocomiales[74], y disminuye el número de pacientes con disfunción multiorgánica[75], así como la bacteriemia y las infecciones por vía hemática[76]. Es posible que en el futuro, con los estudios que se están llevando a cabo sobre el microbioma y la microbiota intestinal, el trasplante fecal pueda ser útil en esta patología para repoblar una flora intestinal arrasada por los antibióticos utilizados en su tratamiento y reemplazar los microorganismos de la flora intestinal del receptor por microorganismos procedentes de un donante sano[77, 78].

Por supuesto hay que proporcionar el mejor y más adecuado soporte a los órganos que presentan disfunción, antes de que fracasen definitivamernte, con las medidas más oportunas en cada caso: hemofiltración[79], especialmente de alto volumen, para eliminar los mediadores que desencadenan la cascada inflamatoria de la sepsis (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8, FAP, factores del complemento), hemodiálisis para suplir la función renal, respiración asistida cuando la función pulmonar se encuentra comprometida, etc.

Por último, con el fin de tratar la inmunoparálisis peritoneal, se han hecho algunos ensayos aplicando inmunomoduladores, como el factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF) o de gra-

nulocitos y monocitos (GM-CSF) y el IFN-Y, que aumentan la respuesta inmune. Existen algunos trabajos en los que la administración de estos agentes tiene un efecto beneficioso[80, 81] y merece la pena continuar estudiando su papel en el tratamiento de la PT. También se ha utilizado GH e IGF-1 como anabolizantes y moduladores de la respuesta inmune, con desiguales resultados[44].

Pronóstico

El pronóstico es muy grave y la mortalidad es elevada, pues entre el 30% y el 60% de los pacientes que padecen PT fallece [8, 22]. A este respecto, tienen gran importancia los índices de gravedad (APACHE II[28 a], SAPS II[28 b]) y de disfunción orgánica (SOFA[28 c]), utilizados habitualmente en la UCI.

Se consideran factores de gravedad y mal pronóstico un índice APACHE II mayor de 15, un SAPS II superior a 29 puntos y un SOFA de 7 a 9 puntos, así como una elevación de los marcadores biológicos de inflamación (ácido láctico, PCR y PCT).

Diversos factores aislados, contemplados en algunos en los índices de gravedad mencionados (la edad, la desnutrición, enfermedades concomitantes como diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, PS con evolución superior a 24 horas, defectos inmunológicos, etc.) son considerados como agravantes del pronóstico

Conclusiones

La PT es un síndrome muy grave de IIA que se acompaña DMO, debido a la inflamación peritoneal que persiste o recidiva después de 48 horas del tratamiento aparentemente adecuado de una PS o de una PP, siendo difícil de establecer el punto de transición entre una PS y una PT.

De entre todas las pruebas posibles para identificar a los pacientes con riesgo de sufrir una PT, el valor del MPI en el momento de la operación inicial de la PS y de la PCR y el SAPS II en el segundo día postoperatorio son, por el momento, junto con las manifestaciones clínicas, las más valiosas.

Su tratamiento, que debe ser lo más precoz posible, requiere antibioticoterapia empírica de amplio espectro, tratamiento quirúrgico y medidas de soporte intensivo.

Sería conveniente definir con precisión lo que se entiende por «tratamiento quirúrgico aparentemente adecuado del foco infeccioso», lo que permitiría homogeneizar en un futuro unos criterios claros y precisos de inclusión en la categoría de PT.

Cuadro 1
CLASIFICACIÓN DE LAS PERITONITIS

- **Según la etiología**
  - Séptica
  - Aséptica
- **Según la patocronia**
  - Aguda
  - Crónica
- **Según el lugar de adquisición**
  - Comunitaria
  - Nosocomial
- **Según la extensión**
  - Difusa
  - Localizada
- **Según el carácter del exudado**
  - Serosa
  - Serofibrinosa
  - Fibrinosa
  - Purulenta
- **Según la patogenia**
  - Primaria
  - Secundaria
  - Terciaria

Clasificación de las peritonitis según diferentes criterios.

Cuadro 2
CLASIFICACIÓN DE CONSENSO DE LAS PERITONITIS*

I. Peritonitis primaria
- Peritonitis espontánea de la infancia
- Peritonitis espontánea del adulto
- Peritonitis en pacientes con CAPD**
- Peritonitis tuberculosa
- Otras

II. Peritonitis secundaria
- Peritonitis por perforación aguda
  - Perforación gastrointestinal
  - Necrosis de la pared intestinal
  - Pelviperitonitis
  - Peritonitis por traslocación bacteriana
- Peritonitis postoperatoria
  - Fuga anastomótica
  - Fuga de una línea de sutura
  - Defecto de un muñón
  - Otras fugas iatrogénicas
- Peritonitis postraumáticas
  - Después de trauma abdominal abierto
  - Después de trauma abdominal cerrado

III. Peritonitis terciaria
- Peritonitis sin patógenos
- Peritonitis por hongos
- Peritonitis por bacterias de baja patógenicidad

IV. Abscesos intraabdominales
- Con peritonitis primaria
- Con peritonitis secundaria
- Con peritonitis terciaria

*Sociedad de Infecciones Quirúrgicas (SIS) y Sociedad Paul Erlich. Hamburgo 1987.
**CAPD: *Continuous ambulatory peritoneal dialysys*.

Cuadro 3 ÍNDICE PRONÓSTICO DE MANHEIM (MPI)*	
Variables Puntos	
Edad > 50 años	5
Mujer	5
Deficiencias orgánicas**	7
Neoplasia maligna	4
Preoperatorio > 24 horas	4
Origen no cólico	4
Peritonitis generalizada	6
Líquido cetrino	0
Líquido turbio o purulento	6
Peritonitis estercorácea	12

* MPI: *Mannheim Peritonitis Index*
** Deficiencias orgánicas:
- Renal: creatinina > 177 mmol/l. urea > 16,7 mmol/l, oliguria < 20 mm/h
- Pulmón: PaO_2 < 50 mmHg, Pa CO_2 > 50 mmHg
- Choque hipodinámico o hiperdinámico
- Parálisis intestinal > 24 horas o íleo complete

Cuadro 4 ÍNDICE PREDICTIVO DE REOPERACIÓN ABDOMINAL (ARPI)*	
Vartiables Puntos	
Cirugía de urgencia en operación primaria	3
Fracaso respiratorio	2
Fracaso renal	2
Íleo (hasta 72 horas después de la cirugía	4
Dolor abdominal (48 horas después de la cirugía)	5
Infección de la herida	8
Alteración de la conciencia	2
Aparición de síntomas después del 4º día postop.	6

* ARPI: *Abdominal Peoperation Predictive Index*

BIBLIOGRAFÍA

1. Wittmann D. Intraabdominal infections. Introducción. World J Surg 1990;14:145-147.
2. Suarez MD. Infecciones Intraabdominales: Peritonitis y Abscesos. Medicrit, 2004;1:146-180.

3 Menichett F., Sganga G. Definition and Classification of intra-abdominal infections. J Chemotherapy 2009;21, suppl 1:3-4.
4 Sganga G., Brisinda G., María G., Castagneto M. Infections on the peritoneum including pancreas, mediastinum, pleura, wounds, and urinary tract. In: Van Saene HKE, Silvestri L, de la Cal MA (eds.). Infection control in the Intensive Care Unit. 2nd ed, chap 17. Milan, Springer. 2005. pp. 379-414.
5 Nyström P.O., Bax R., Delliger E.P., *el al*. Proposed definitions for diagnosis, severity scoring, classification and outcome for trials on intrabdominal infection. World J Surg 1990;14:148-158.
6 Rotstein O.D., Meakins J.L. Diagnostic and therapeutic challenges of intraabdominal infections. World J Surg 1990;14:159-166.
7 Reemst P.T., Van Goor, Goris R.J., *et al*. SIRS, MODS, and tertiary peritonitis. Eur J Surg Suppl. 1996;162:47-48.
8 Nathens A.B., Rotstein O.D., Marshall J.C., *et al*. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. World J Surg. 1998;22:158-163.
9 Malangoni M.A. Evaluation and management of tertiary peritonitis. Am Surg 2000;66:157-161.
10 Cheadle W.G., Spain D.A. The continuing challenge of intraabdominal infection. Am J Surg 2003;186:15S-22S.
11 Ordoñez C.A., Puyana JC. Management of peritonitis in the critically ill patient. Surg Clin North Am 2006;86:1323-1349.
12 Calandra T., Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care. Crit Care Med 2005 33:1538-1548.
13 Chromik A.M., Meiser A., Hölling J., *et al.* Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a Surgical Intensive Care Unit. J Gastrointestinal Surg 2009;13:1358-1367.
14 Evans H.L., Raymond D.P., Shawn J.P., *el al*. Diagnosis of intraabdominal infection in critically ill patient. Curr Opin Crit Care 2001;7;117-121.
15 Blot S., De Waele J.J., Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. Drugs 2012;76:17-32.
16 De Ruiter J., Weel J., Manusama E., *et a*l. The epidemiology of Intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. Infection 2009;37:522-527.
17 García-Sánchez J.E., García-García MI, García-Garrote F, Sánchez-Romero. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. Enferm Infecc Microbiol Clin 2013;31:230-239.
18 Rotstein O.D., Pruett T.L., Simmons R.L. Mricrobiologic features and treatment of persistent peritonitis in patients in the intensive care unit. Can J Surg 1986;29:247-250.
19 Nathens A.B., Chu P.T., Marshall J.C. Nosocomial infection in the surgical intensive care unit. Infect Dis Clin North Am 1992;6:657-675.
20 Mazuski J.E., Solomkin JS. Intra-abdominal infections. Surg Clin N Am. 2009;89:421–437.
21 Panhofer P., Izay B., Riedl M., *et al*. Age, microbiology and prognostic scores help to differentiate between secondary and tertiary peritonitis. Langenbecks Arch Surg 2009;394:265–271.

22 Butler J.A., Huang J., Wilson S.A. Repeated laparotomy for postoperative intra-abdomninal sepsis. An analysis of outcome predictors. Arch Surg 1987;122:702-706.
23 Gibbs J., Cull W., Henderson W., *et al*. Preoperative serum albumin is a predictor of operative mortalitiy and morbidity. Arch Surg 1999;134:36-42.
24 Mosdell D.M., Morris D.M., Voltura A., *et al.* Antibiotic treatment for surgical peritonitis. Ann Surg 1991;214:543-549.
25 Stone H.H., Bourneuf A.A., Stinson L.D. Reability of criteria for predicting persistent or recurrent sepsis. Arch Surg 1985;120:17-20.
26 Wickel D.J., Cheadle W.G., Mercer-Jones M.A., Garrison R.N. Poor outcome from peritonitis is caused by disease acuity and organ failure, not recurrent peritoneal infection. Ann Surg 1997;225:744-756.
27 Weiss G., Meyer F., Lippert H. Infectiological diagnostic problems in tertiary peritonitis. Langenbeck's Arch Surg 2006;391:483-492.
28 García de Lorenzo A. Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico. Madrid, Ediciones Ergon S.A. 2006. a) APACHE II, pp. 2-6. b) SAPS II, pp. 12-13. c) SOFA, pp. 34-35.
29 Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-829.
30 Le Gall J.R., Lemeshow S., Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. JAMA 1993;270:2957-2963.
31 Linder M.M., Wacha H., Feldmann U., *et al*. The Mannheim Peritonitis Index. An instrument for de intraoperative prognosis of peritonitis,. Chirurg 1987;58:84-92.
32 Barrera Melgarejo E. Valor Predictivo de Mortalidad del indice de Peritonitis de Mannheim Rev. Gastroenterol. Perú; 2010;30:211-215.
33 González-Aguilera J.C. Pronóstico de la peritonitis generalizada según el índice de Mannheim. Cir Ciruj 2002;70:179-182.
34 Pusajó J.F., Bumaschny E., Doglio G.R, *et al*. Postoperative intra-abdominal sepsis requiring reoperation: value of a predictive index. Arch Surg 1993;128:218-223.
35 Vincent J.L., Moreno R., Takala J., *et al*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22:707-710.
36 Corwin H..L, *et al.* RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? Chest 1995 Sup; 108:767-71.
37 González Hermoso, F. Peritonitis aguda difusa. En Durán Sacristán H., Arcelus Imaz I., García-Sancho Martín L., *et al*. Compendio de Cirugía. Madrid, McGraw Hill-Interamericana. 2002, pp. 609-614.
38 Guía Tratamiento Peritonitis. Versión 1.48 - noviembre 2008. Sección de Cuidados Críticos de la S.E.D.A.R.
39 Arend W.P.1, Malyak M., Guthridge C.J., Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. Annu Rev Immunol. 1998;16:27-55.
40 Aderka D., Engelmann H., Maor Y., *et al*. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. JEM 1992;175:323-329.

41 Asadullah K., Woiciechhowsky C., Egerer K., *et al*. Very low monocytic HLA-DR expression indicates high risk of infection –immunomonitoring for patients after neurosurgery and patients during high dose streroid therapy. Eur J Emerg Med 1995;2:184-190.
42 Wakefield C.H., Carey P.D., Foulds S, *et al*. Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery. Br. J Surg 1993;80:205-209.
43 Weighardt H., Westerholt A., Emmanuelidis K., *et al*. Impaired monocyte IL-12 production before surgery as predictive factor for the lethal outcome of postoperative sepsis. Am Surg 2002;235:560-567.
44 Buijk S.E., Bruining H.A. Future directions in the treatment of tertiary peritonitis. Intensive Care Med 2002;28:1024-1029.
45 Kahlke V., Schafmayer C., Schniewind B., *et al*. Are postoperative complications genetically determined by TNF-beta NcoI gene polymorphism? Surgery. 2004;135:365-375.
46 Aguillón J.C., Cruzat A., Cuenca J., Cuchacovich M. El polimorfismo genético del factor de necrosis tumoral alfa como factor de riesgo en patología. Rev Méd Chile 2002;130:1043-1050.
47 Fang X.M., Schröder S., Hoeft A., Stüber F. Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis. Crit Care Med. 1999;27:1330-1334.
48 Ma P., Chen D., Pan J., Du B. Genomic polymorphism within interleukin-1 family cytokines influences the outcome of septic patients. Crit Care Med;30:1046-1050.
49 Douglas R.G., Shaw J.H. Metabolic response to sepsis and trauma. Br J Surg 1989;76:115-122.
50 Cercenado E., Cantón R. (eds). Procedimientos en Microbiología Clínica. 41. Diagnóstico microbiológico de las infecciones intraabdominales. SEIMC. 2011. pag. 14.
51 Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., *et al*. Definitions for sepsis an organ failiure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Chest 1992;1012:1644-1655.
52 Molina Romero F.X. Guía del tratamiento empírico de la infección intraabdominal en adultos. Comisión de infección Hospitalaria, Hospital Universitario Son Dureta. 2011.
53 Guirao X., Arias J., Badía J.M., *et al.* Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Documento de consenso. Rev Esp Quimioter 2009;22:151-172.
54 Martín-López A., Castaño-Avila S., Mynar-Moliner F.J., et al. Peritonitis terciaria: tan difícil de definir como de tratar. Cir Esp 2011;90:11-16.
55 Eckmann C., Dryden M., Montravers P., *et al*. Antimicrobial treatment of «complicated« intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines – A commentary and an alternative european approach according to clinical definitions. Eur J Med Res 2011;16:115-126.
56 Álvarez Rocha L., Azanza J.R., Balibrea J.L., *et al*. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. Rev Esp Quimioter 2000;13:65-72.

57 Tellado J.M., Sitges-Serra A., Barcenilla F., *et al*. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. Emergencias 2005;17:221-227.
58 Wittmann D.H. Operative and nonoperative therapy of intraabdominal infections. Infection 1998;26:335-341.
59 Diccionario de términos médicos. Real Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2012.
60 Kreis B.E., Mol van Ottereloon JC, Kreis RW. Open abdomen management: a review of its history and proposed management algorithm. Med Sci Monit 2013;19:524-533.
61 Ogilvie W.H. The late complications of abdominal war wounds. Lancet. 1940;2:253–256.
62 Bosscha K., van Vroonhoven T.J.M.V., van der Werken C. Surgical management of severe secondary peritonitis. Brit J Surg 1999;86:1371-1377.
63 Van Hensbroek P.B., Wind J., Dijkgraaf M.G.W., *et al*. Temporary closure of the open abdomen: A systematic revew on delayed primary fascial closure in patients with an open abdomen. World J Surg 2009;33:199-207.
64 Borraez O.A. Abdomen abierto: la herida más desafiante. Rev Colomb Cir. 2008;23:204–209.
65 Iñaguazo D., Astudilllo M.J. Abdomen abierto en la sepsis intraabdominal severa. ¿Una indicación beneficiosa? Rev. Chilena de Cirugía 2009;61:294-300.
66 Schein M., Saadia R., Decker G.G. The open management of the septic abdomen. Surg Gynecol Obstet. 1986;163:587–592.
67 Wittmann D.H., Aprahamian C., Bergstein J.M. Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. World J Surg. 1990;14:218–26.
68 A Brock W.B., Barker D.E., Burns R.P. Temporary closure of open abdominal wounds: the vacuum pack. Surg. 1995;61:30-35.
69 Barie P.S.W., Eachenipati S.R., Shou J.: The Intensive Care Unit: The Next-Generation Operating Room. *In*: Britt LD, Trunkey DD, Feliciano DV (eds). Acute Care Surgery. Principles and Practice. Chapter 8. New York, Springer 2007, pp. 106-124.
70 Boscha K., van Vroonhoven T.J.M.V., van der Werken C. Surgical management of severe secondary peritonitis. Br J Surg 1999;86:1371-1377.
71 Schein M., Hirshberg A., Hashmonai M.: Current surgical management of severe intraabdominal infection. Surgery 1992;112:489-496.
72 Dellinger R.P., Levy M.M., Masur H., *et al*. Surviving sepsis campaigne: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2008;34:17-60.
73 Blot S,. De Waele J. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. Drugs. 2005;65:1611–1620.
74 Nathens A.B., Marshall J.C. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. Arch Surg 1999;134:170-176.
75 Silvestri L., van Saene H.K., Zandstra D.F., *et al*. Impact of selective decontamination of the digestive tract on multiple organ dysfunction syndrome: systematic review of randomized controlled trials. Crit Care Med. 2010 ;38:1370-1376.

76 Silvestri L., van Saene H.K., Milanese M., D., *et al*. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. J Hosp Infect. 2007;65:187-203.
77 Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;9:88-96.
78 Kelly, C.P. Fecal Microbiota Transplantation — An Old Therapy Comes of Age. N Engl J Med 2013;368:474-475.
79 Romero C.M., Downey P, Hernández G. Hemofiltración de alto volumen en shock séptico. Med Intensiva 2010;34:345-352.
80 Gross-Wege W., Dumon K., Dahmen A., *et al*. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) serum levels in surgical intensive care patients. Infection 1997;25:213-216.
81 Docke W.D., Randow F., Syrbe U., *et al*. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. Nat Med 1997;3:678-681.

INTERVENCIONES

Prof. Téllez de Peralta

Quiero, en primer lugar, felicitar efusivamente al Prof. García-Sancho por su magnífica disertación sobre un tema, la peritonitis terciaria, de la que carecía de conocimientos precisos, que hoy se han clarificado tras su documentada y didáctica exposición. Dada mi condición de cirujano cardiovascular y torácico, hace años que dejé de ejercer, en la primera fase de mi formación quirúrgica, como cirujano general por lo que este tema no lo tenía actualizado.

Querría llamar la atención sobre mi experiencia acerca de una patología con cierta similitud: la mediastinitis postesternotomia. Cuando se presenta en un enfermo trasplantado cardiaco, en el postoperatorio inmediato, dada su situación de inmunodepresión farmacológica, constituye una gravísima complicación. Es necesario efectuar drenajes, desbridamientos y lavados frecuentes de la herida operatoria y del mediastino. Esto exige llevar al paciente a menudo al quirófano, anestesiarlo y efectuar un minucioso lavado mecánico para eliminar el tejido infectado. Decidimos en alguna ocasión colocar una cremallera en la herida operatoria, con lo que la eliminación de los tejidos con la mediastinitis era indolora, podía hacerse sin necesidad de anestesia general del paciente e incluso realizarlo sin el traslado al quirófano, lo que simplificaba su manejo y permitía resolver más satisfactoria y rápidamente la problemática complicación.

Posteriormente, con la utilización de Vacuum, el pronóstico y el tratamiento de este tipo de complicaciones ha experimentado un significativo avance en la satisfactoria evolución de esta importante patología.

Nuevamente mi felicitación al Prof. Luis García-Sancho por su brillantísima conferencia.

Prof. Esteban de la Torre

Muchas gracias por su conferencia.Me ha gustado mucho su inevitablemente rápida revisión de este interesante tema.Desearía hacerle una pregunta.

En la práctica cotidiana los dos principales motivos de peritonitis terciaria son: tratamiento antibiótico inadecuado o absceso no drenado.En cuanto a la primera opción resulta difícil readecuar el tratamiento antibiótico, ya que la única información objetiva sobre los gérmenes responsables, suele ser la que proviene de la cirugía previa. Ante esta se suele plantear que un paciente con historia reciente de peritonitis primaria ó secundaria,que tiene criterios de sospecha de peritonitis ternaria, puede ser laparotomizado de nuevo, especialmente si el grado de severidad de la sepsis y el fracaso multiorgánico es elevado. En esta situación ¿ Cual sería su opinión, intervenir en todos los casos?, y si no es así ¿ En que situaciones? .No puedo por menos que aprovechar la ocasión para solicitar la opinión de una persona con su dilatada y excelente experiencia.

Prof.ª María Castellano

Mis felicitaciones por una conferencia tan documentada, tan clara y tan interesante. Nos ha expuesto el tratamiento quirúrgico en la peritonitis terciaria con todas las técnicas posibles para intentar la supervivencia y recuperación del enfermo. Ya conocemos el aforismo «mientras hay vida hay esperanza», sin embargo, muchas de las técnicas que ha ilustrado con imágenes impresionantes al recurrir a medios extraordinarios, con alto riesgo y alto coste me lleva a preguntarle. ¿Con qué criterios el equipo médico-quirúrgico aplica y repite estas intervenciones en un «esfuerzo terapéutico» vecino al denominado «encarnizamiento terapéutico»; ¿Cuándo se considera que se ha hecho todo lo posible?

En su respuesta indicó que se van corrigiendo los indicadores biológicos para evitar el fracaso multiorgánico, si esto se va consiguiendo se realizan las aperturas de abdomen para limpieza que sean necesarias, pero que si se comprueba que estas son ineficaces, (en número de tres podría ser una cifra adecuada) ya no se realizan más en mi criterio.

PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE

Hoy hemos tenido una Sesión más breve pero muy intensa.

Con una capacidad pedagógica realmente espléndida ha hecho una descripción pormenorizada de un tema que es incluso, como él ha dicho, difícil de definir y por lo tanto de llegar a un diagnóstico de certeza etiopatogénica e incluso microbiológico.

La discusión ha sido particularmente enriquecedora y se ha contrapuesto la utilidad del VAC en tórax frente a su rendimiento en abdomen, pero la enseñanza última es que a pesar del incesante avance y refinamiento de la técnica quirúrgica sigue habiendo peritonitis, en mucha menor medida sin duda pero que cuando aparecen siguen poniendo en riesgo la vida de nuestros pacientes.

Ha sido una lección de medicina clínica dura y realmente preciosa.

Se levanta la Sesión.

SOLEMNE SESIÓN

DÍA 18 DE NOVIEMBRE DE 2014

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

Discurso para la toma de posesión como Académico de Honor
del Prof. Dr. JOSEPH J. FINS

TRASTORNOS DE CONCIENCIA Y DERECHOS HUMANOS: UNA NUEVA FRONTERA ÉTICA Y CIENTÍFICA

Laudatio por el Excmo. Sr. D. DIEGO GRACIA GUILLÉN

Académico de Número

LAUDATIO DEL PROF. DR. JOSEPH J. FINS

Por el Excmo. Sr. D. Diego Gracia Guillén

Académico de Número

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina. Excmos. Señores Académicos. Señoras y Señores.

La Real Academia Nacional de Medicina de España concede hoy el título de Académico de Honor al Excmo. Sr. D. Joseph J. Fins. Es la máxima distinción que esta Real institución concede a personalidades extranjeras de gran relevancia profesional y personal. Permitidme que en los próximos minutos intente resumir cuáles son los méritos por los que el Dr. Fins recibe esta distinción, exponiendo en primer lugar su relevancia profesional, para después aludir brevemente a la no menos significativa relevancia personal.

El profesor Fins es médico clínico y profesor de medicina interna en Cornell University, en Nueva York. A eso une, además, su condición es bioeticista. Es, por ello, un bioeticista clínico, es decir, una persona que ha intentado, con evidente éxito, según se verá a continuación, unir la ética a la clínica y la clínica a la ética. Intentaré exponer brevemente lo que esto puede significar.

La bioética comenzó siendo, como tantas otras cosas en medicina, un descubrimiento y una creación típicamente norteamericanas. Hasta tal punto fue así, que todo el movimiento de los llamados *founders of bioethics* se desarrolló en los Estados Unidos. Más de una vez los he denominado, siguiendo el uso que entre nosotros introdujo Ortega y Gasset de echar mano de la categoría de generación para entender el decurso histórico, la «primera generación» de bioeticistas. Ellos fueron los líderes del movimiento entre los años 1970 y 1990. Sus nombres son hoy bien conocidos: Albert Jonsen, Daniel Callahan, Edmund Pellegrino, Tom Beauchamp, James Childress, Mark Siegler, algunos más. Ellos fueron los artífices de una enorme revolución. Hasta entonces, había venido estableciéndose una distinción tajante entre dos mundos, el de la fundamentación de los juicios morales, tarea clásicamente reservada a los filósofos, y el del establecimiento de normas de conducta o compor-

tamiento, es decir, el propio de la moral normativa, tradicionalmente en manos de pastores y teólogos. De ahí que el lenguaje diferenciara claramente entre la ética, que siempre iba acompañada del adjetivo filosófica, y la moral, a la que seguía el calificativo de teológica. Pues bien, en los años 60, y como consecuencia del acelerado proceso de secularización de la cultura occidental, ese criterio de demarcación perdió toda su anterior vigencia y personas que no eran pastores ni teólogos, sino filósofos y médicos, comenzaron a ocuparse de problemas de moral normativa. Cabe decir que empezaron a ocupar el espacio tradicionalmente reservado a los llamados «moralistas». Pero como no lo eran, hubo que acuñar términos nuevos, inexistentes hasta entonces en las lenguas occidentales, como los de «eticista» y «bioeticista».

Esta revolución, que es nada más y nada menos que la de la secularización de la ética normativa, se la debemos a los *founding fathers,* los miembros de esa primera generación de bioeticistas, que dominó el escenario durante los años 70 y 80. Su novedad fue tal, que muchos peregrinamos desde nuestros respectivos lugares de residencia y trabajo a los centros que ellos fundaron en los Estados Unidos a lo largo de esas dos décadas, a fin de conocer de primera mano lo que allí estaba surgiendo. Ese fue mi caso y el de otros muchos, llegados desde los cinco continentes. Y cuando volvimos a nuestros respectivos países y quisimos aplicar lo allí aprendido, nos encontramos con la sorpresa de que no podíamos contentarnos con la simple importación o traducción de lo hecho por los miembros de esa primera generación, sino que necesitábamos recrearlo, habida cuenta de las particularidades de cada cultura y de sus específicos sistemas de valores. Esto explica la enorme explosión de enfoques y perspectivas que han ido introduciendo los miembros de la que cabe denominar segunda generación de bioeticistas, ya no exclusivamente norteamericana, sino mundial, global. Esta generación es la que ha dominado la disciplina a partir del año 1990. En ella es mucho más evidente que en la primera la sensibilidad para la multiculturalidad y las cuestiones ecológicas, así como para la búsqueda de enfoques globales. De ser un producto norteamericano, la bioética se ha convertido en las últimas décadas en un fenómeno global, necesitado de enfoques también globales.

Era importante describir este marco a fin de situar adecuadamente a nuestro nuevo compañero, Joseph Fins, en el panorama de la bioética. Él es un típico representante de la segunda generación de bioeticistas, y uno de sus miembros más distinguidos en el área norteamericana. De sus maestros, y muy en especial de Daniel Callahan y del centro que él

fundo, el *Hastings Center,* una meca que los bioeticistas de todo el mundo hemos tenido siempre como centro de referencia, él ha aprendió el oficio de bioeticista, que inmediatamente buscó aplicar al área de su actividad profesional, la medicina interna. Su formación médica la recibió en el Weill Cornell Medical College, donde en la actualidad desempeña el cargo de Profesor de Medicina y de Ética Médica y Jefe de la división de Ética Médica del New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center. En esta institución ha desarrollado una gran actividad como clínico y como bioeticista, procurando en todo momento acercar la bioética a la clínica y la clínica a la bioética.

Un primer resultado de tal esfuerzo ha sido la elaboración, junto con un filósofo, Franklin Miller y un cirujano, Matthew Bacchetta, de un tipo de enfoque de los problemas ético-clínicos que han bautizado con el nombre de *Clinical Pragmatism,* uno de los varios intentos de los miembros de la segunda generación de bioeticistas de ir más allá del «principialismo» que idearon y difundieron los miembros de la que antes he llamado primera generación. La razón de tal distanciamiento está en que, para Joseph Fins y sus compañeros, el principialismo de Beauchamp y Childress parte de un divorcio entre ética y clínica, o entre principios y aplicación, que las modificaciones introducidas con posterioridad en su teoría no han conseguido evitar. Así como el principialismo de los padres fundadores debió mucho al clima intelectual entonces imperante en la filosofía norteamericana, la llamada filosofía analítica, el pragmatismo clínico debe sus fundamentos filosóficos a un gran filósofo norteamericano de la primera mitad del siglo pasado, John Dewey, un pensador que siempre estuvo preocupado por unir teoría y práctica, ciencia y ética. Él aplicó su propia teoría a dos áreas concretas, la educación y la política democrática, entendidas ambas como escuelas de participación y pluralismo en las que teoría y práctica se exigen y complementan mutuamente, ya que una no es posible sin la otra, frente a la teoría clásica que veía en la práctica la mera aplicación deductiva, impositiva y autoritaria de la teoría. Fins es uno de los líderes en el intento de aplicar este mismo enfoque al área de la medicina y de la ética médica. Frente a los dos modelos que cabe considerar clásicos y extremos, el viejo paternalismo que situaba toda la capacidad de decisión en el médico, y el nuevo autonomismo que la centra en el paciente, el pragmatismo clínico considera el encuentro clínico como una relación de deliberación, en la que médico y paciente han de intercambiar información, deliberando no sólo sobre los hechos sino también sobre valores, en orden a tomar una decisión

razonable, sensata, prudente, responsable o sabia. Así entendido, se verá que el procedimiento construido por Fins y sus colegas está completamente puesto en razón. Ni que decir tiene que este modo de entender la medicina va mucho más allá de la simple aceptación del consentimiento informado, ya que obliga a entender la relación con el paciente como un proceso educativo, en el que ambos buscarán madurar conjuntamente todos los elementos en juego, a fin de tomar la decisión más correcta posible. Porque la ética, y en esto se diferencia claramente del derecho, nunca se conforma con otra decisión que con la óptima. Todo lo que no sea óptimo es, sencillamente, malo.

Bastas lo dicho para advertir la importancia del pragmatismo clínico defendido por Joseph Fins. El pragmatismo norteamericano de Pierce y Dewey fue uno de los primeros movimientos intelectuales capaces de conceptuar adecuadamente el desconcertante fenómeno de la ciencia moderna, que en vez de dar verdades absolutas e intemporales, obliga siempre a trabajar con la probabilidad y la incertidumbre. Hacer ciencia de la incertidumbre y con la incertidumbre. He aquí algo hoy elemental en el mundo de la medicina, donde los resultados nunca son apodícticos y han de estarse revisando continuamente. De ahí que el mundo de la clínica se ajuste perfectamente a lo que los padres del movimiento pragmatista, Pierce y Dewey, denominaron «falibilismo». Pero es que eso mismo es lo que sucede en ética, por más que nos cueste tanto aceptarlo, de igual modo que nos resulta difícil aceptar que las decisiones del médico son falibles, y no apodícticas, como a todos nos gustaría que fueran. En este sentido, el método de la clínica y el método de la ética se hallan sorprendentemente próximos, hasta casi confundirse. De donde la importancia de enfocar ambos desde una metodología común. Esto, entre otras varias ventajas, tiene una de enorme importancia, y es que permite al profesional de la medicina integrar la ética en su actividad clínica sin distorsiones, de modo natural, sin renuncia a nada de lo que en él es ya hábito y método, sino que, muy al contrario, se lo amplía y enriquece. Joseph Fins ha tenido el acierto de buscar el ensamble entre ciencia y ética, siguiendo el magisterio de una de las personas que más hizo por tender un puente entre ambos, el filósofo norteamericano John Dewey.

¿Con qué resultados? Echemos una ligera ojeada a su producción escrita. Como internista, Fins ha concentrado su atención en los problemas en que con más frecuencia se producen conflictos entre clínica y ética, las enfermedades crónicas, en particular el daño cerebral masivo, y los periodos finales de la vida de las personas. Resultado de ello es el libro

A Palliative Ethic of Care: Clinical Wisdom at Life's End, aparecido el año 2006. En esa línea hay que situar también su obra más reciente, *Rights Come to Mind: Brain Injury, Ethics, and the Struggle for Consciousness*. En ella describe el caso de Terry Wallis, un joven que tras un grave accidente de motor entró en estado vegetativo en 1984, y que casi veinte años después, en 2003, comenzó a hablar de nuevo. Hoy sabemos que ello fue debido a que no se encontraba en estado vegetativo sino en lo que a partir de los Criterios de Aspen de 2002 se conoce con el nombre de estado de mínima conciencia. Por el estudio de Schnakers y colaboradores, de 2009, sabemos hoy que la confusión entre ambos cuadros clínicos, y por tanto el diagnóstico erróneo de EVP, ha llegado a la asombrosa e intolerable cifra del 41% de los casos. De ahí la importancia de clarificar todo lo posible el diagnóstico de Estado de mínima conciencia. Las técnicas de neuroimagen permiten hoy identificar patrones de respuesta cerebral a los estímulos verbales en estos pacientes, y por tanto de actividad cortical, lo que hace posible mejorar su diagnóstico. Y el equipo con el que lleva trabajando Joseph Fins más de diez años, ha demostrado que la estimulación cerebral profunda de estos pacientes les permite también recobrar bastantes funciones, con lo que se acabará consiguiendo que sean menos dependientes y también menos onerosos para sus familiares y para la sociedad. La estimulación cerebral profunda es en este campo, como en otros, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, una de las más prometedoras terapéuticas. A tal respecto, cabe recordar que Fins fue uno de los firmantes del artículo publicado en *Nature* el año 2007, en que se describía por vez primera el uso de la estimulación cerebral profunda en el estado de mínima conciencia. Su actividad en este campo ha sido y sigue siendo continua, pero como la ponencia que va a desarrollar a continuación trata sobre este mismo tema, huelga cualquier otra explicación. Sólo diré que en la actualidad es co-director del *Consortium for the Advanced Study of Brain Injury (CASBY)*, y que en la cuarta y por ahora última edición del clásico libro *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma* (2007), Fins firma un capítulo, el último, titulado *Ethics of Clinical Decision Making and Communication with Surrogates*. Plum fue maestro de Fins, y juntos publicaron el año 2004 un trabajo sobre el problema del diagnóstico de los estados de pérdida de conciencia. No hay duda de que Joseph Fins se ha convertido en el gran defensor de los pacientes en estado de mínima conciencia, promoviendo su diagnóstico preciso y pidiendo su trato correcto. Una asignatura pendiente en su país, y por supuesto también entre nosotros.

Dije al principio que junto a su relevancia profesional, en el Dr. Fins se añade, además, una no menor relevancia personal. Con ello quería referirme a un dato muy significativo de su biografía. Fins pertenece a una familia sefardita expulsada de España hace ahora algo más de cinco siglos, en 1492. Como tantas otras, se refugió en la costa oriental del Mediterráneo, donde permaneció, conservando sus costumbres y tradiciones, junto con su idioma, el español ladino, hasta comienzos del siglo XX, en que emigró a los Estados Unidos. Joseph recuerda aún a sus abuelos hablando en judeo-español, y alguna vez le he oído decir que su apellido Fins puede ser consecuencia de la transformación sufrida por su apellido a lo largo de los siglos, desde una primitiva forma que, quizá, pudo ser Funes. El judeo-español no llegó hasta él, se perdió con sus ancestros, pero no así otras muchas tradiciones, que han hecho que en él, como en toda su familia, el amor a la tierra y a la cultura españolas hayan permanecido no sólo vivas sino quizá algo idealizadas. Yo tuve la inmensa fortuna de poderle invitar a España el año 1992, quinto centenario del descubrimiento de América, pero también de la expulsión de los judíos, y pude ver y sentir cómo vibraba su espíritu por el hecho de haber podido retornar a la tierra de sus ancestros en fecha tan señalada, cerrando así un círculo infernal que en su caso había durado nada menos que cinco siglos.

Joseph Fins tiene alma española, o más que española, diría yo. Es, por ejemplo, aficionado a los toros, y un buen conocedor de la fiesta taurina. Pero más allá de lo que eso puede tener de anécdota, es persona profundamente interesada por todo lo que es cultura española e hispanoamericana. Y además hace todo lo posible por fomentar en su patria de adopción, los Estados Unidos de América, el aprecio por lo español. Bien lo sabemos los bioeticistas tanto españoles como hispanoamericanos, que no hemos recibido de él más que apoyo y estímulo. Nos ha abierto las puertas en instituciones, como el Hastings Center o su Cornell University, y en revistas de gran influencia, como en la sección *Bioethics Beyond Borders,* del *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*.

Estos son algunos de los méritos, profesionales y personales, por los que la Real Academia Nacional de Medicina ha querido premiar al profesor Joseph Fins, nombrándole miembro honorario de nuestra Institución. A partir de ahora entrará a formar parte de este recudido grupo de profesionales, colegas todos, muy distinguidos cada uno en el área de su especial competencia. En nombre de todos ellos, de la Academia y en el mío propio, me congratulo de su nombramiento, profesor Fins, y le deseo una prolongada y fructífera estancia entre nosotros.

Muchas gracias.

TRASTORNOS DE CONCIENCIA Y DERECHOS HUMANOS: UNA NUEVA FRONTERA ÉTICA Y CIENTÍFICA

Por el Prof. D. JOSEPH J. FINS

Académico de Honor

Con la venia del señor Presidente...
Señor Presidente, señores Académicos, colegas y amigos...

I. AGRADECIMIENTOS

Sr. Presidente, me gustaría comenzar por agradecerle a Usted y a la Academia por haberme concedido este alto honor, y por agradecer al Profesor Diego Gracia su generosa presentación. Como médico y eticista, no puedo imaginar un honor mayor que el de venir a la Academia de la mano del padre de la bioética de habla castellana. Siento que el profesor Gracia me está dando hoy la alternativa en este ruedo.

Profesor Gracia: le agradezco todo lo que ha hecho por mí y por nuestro campo de estudio. Sus contribuciones son para la eternidad. Cuando hablamos de la bioética española, su nombre va a ser para siempre una parte fundamental de esta narrativa. No hay nadie en el mundo que sepa más de bioética, ni nadie que como Usted haya combinado a la perfección las tradiciones mediterránea y anglo-sajona.[1] Es Usted una joya del patrimonio español.

También quiero agradecer hoy a tres queridos amigos, dos de los cuales están aquí esta tarde. El primero es el profesor Bernardo Antonio González, de la Wesleyan University, quien me enseñó el español e instiló en mí el amor por la cultura hispana. Antonio es el director de programa Wesleyan-Vassar Program en Madrid y mi mentor desde hace muchos años.[2] A él le agradezco su amistad y tutela.

El segundo es el profesor Miguel Ángel Ruiz de Azúa, que hoy está aquí. Miguel Ángel fue mi profesor cuando era estudiante en Madrid en el año 1980, en el Curso de Verano de Bryn Mawr College, del Instituto

Internacional. Miguel Ángel ha tenido una carrera distinguida y ahora es Profesor de Ciencia Política en la Universidad Complutense y Decano del Ilustre Colegio Nacional de Doctores y Licenciados en Ciencias Políticas y Sociología.[3] Él ha sido mi vínculo con la vida intelectual de España en estas últimas cuatro décadas. Es un miembro de mi familia y estoy contento que esté aquí.

El otro amigo que es miembro de mi familia académica es el Dr. Pablo Rodríguez del Pozo quien enseña bioética en el Weill Cornell Medical College. El es discípulo de Diego Gracia, y unos de los bioeticistas mas listos de nuestra generación. Me he beneficiado enormemente de su erudición en nuestros esfuerzos colaborativos escribiendo sobre bioética española.[4] [5] Estoy en deuda con Pablo por su amistad y por haberme presentado al profesor Diego Gracia en el año 1992, y por su siempre generosa disposición, cuyo ejemplo más reciente es haberme ayudado hoy a traducir mi «Spanglish» al castellano. Él, en cualquier caso, no es el responsable por mi acento.

Finalmente, quiero agradecer a mi esposa y a mi hijo, Amy Ehrlich y Harry Fins, que han venido a Madrid para esta ocasión. Amy, gracias por dejarme tomar el camino académico y por estar junto a mí en cada paso. Es como llegar a Santiago todos los días. Y Harry, ¿qué puedo decir sino agradecerte por traerme el sol todos y cada uno de mis días? Os quiero.

II. FRONTERAS

Mi título «Trastornos de conciencia y derechos humanos: una nueva frontera ética y científica» comienza con una imagen de fronteras físicas y epistemológicas. Voy a compartir con Ustedes el trabajo hecho desde el Consorcio para el Estudio Avanzado del Daño Cerebral, CASBI por su sigla en inglés, del Weill Cornell Medical College y de la Rockefeller University,[6] que co-dirijo junto a mi colega y brillante neurólogo, el Dr. Nicholas Schiff,[7] el mejor amigo y asociado que se pueda tener.

En el CASBI, donde estudiamos pacientes con daño cerebral grave y tratamos de discernir los mecanismos de la lesión y recuperación cerebral, es en donde en tándem con el trabajo científico, me ha tocado conducir entrevistas en profundidad con las familias de los pacientes que vienen a Nueva York, para entender mejor las dimensiones normativas del daño cerebral grave a través de la experiencia de aquellos que se han visto más afectados por estas tragedias capaces de cambiar la vida. He-

mos entrevistado más de 50 familias, lo que representa la mayor base de datos narrativos sobre este tópico.

Los resultados de estas pesquisas aparecerán de manera más detallada en mi libro *Los derechos vienen a la mente: Daño cerebral, ética y la lucha por la conciencia. (Rights Come to Mind: Brain Injury, Ethics and the Struggle for Consciousness)*, que publicará Cambridge University Press a mediados de 2015. [8]

Pero antes de entrar en la substancia de mis comentarios sobre los desórdenes de la conciencia, los nacientes hallazgos de la ciencia y los derechos humanos, me gustaría hablar de las fronteras reales que han sido cruzadas para poder estar hoy aquí. Por favor, discúlpenme si me pongo emotivo...

Este momento es para mí la culminación de un viaje de más de 500 años que comenzó con mis ancestros, judíos Sefardíes de España, que dejaron nuestra querida tierra exiliados por la Inquisición, por el decreto de expulsión.[9] Aquí hay un libro de un pariente lejano, Víctor Laredo, que elaboró una historia fotográfica de la España Sefardí. [10] Creo que la cubierta muestra Tudela.

Mi familia dejó España, pero nunca dejamos de ser españoles. Notablemente, mantuvimos nuestro español, *ladino*, o sea el castellano del siglo XV remezclado con las lenguas de las fronteras cruzadas durante el exilio. [11]

El ladino era parte de mi casa. Era el idioma de mis abuelos, que llegaron a los EEUU desde Turquía,[12] [13] y fue la lengua materna de mi padre, que acaba de cumplir los 90. De niño empecé a estudiar español en parte porque quería entender lo que hablaban mis mayores, pero también por el vínculo permanente que sentimos con España, nuestro hogar de aspiración.[14] Siempre sentimos, soñamos que volveríamos a esta tierra maravillosa.

Así, este acto de posesión tiene algo de vuelta a casa, y por ello me gustaría aceptar este honor en nombre de mi padre, de mi familia y de los ancestros de muchos siglos, que mantuvieron el español en sus labios y España en sus corazones durante la larga diáspora. Gracias por esta bienvenida a casa.

III. FRONTERAS ARTÍSTICAS Y CIENTÍFICAS

Hemos cruzado muchas fronteras para estar aquí. Pero las fronteras son también metáforas del conocimiento,[15] delimitando lo que se sabe, lo

que se piensa que se sabe y lo que puede ser descubierto. Quiero hablar de una área emergente de la ciencia, que ha comenzado a categorizar los desórdenes de la conciencia, como el coma, el estado vegetativo y el más recientemente descrito estado de conciencia mínima. [16]

Este nuevo conocimiento, consecuencia de las nuevas tecnologías de neuroimágenes funcionales, ha creado nuevas oportunidades de identificar y de tratar estados de conciencia en pacientes antes considerados inconscientes.[17] [18]

Pero debo empezar con una advertencia. Este no es un discurso de graduación, sino más bien el discurso inaugural de un trabajo que continuará por décadas. Es importante tener un sentido de humildad sobre el estado del conocimiento actual, que es todavía tentativo. Es preciso entender que hoy sabemos más que ayer, pero todavía sabemos menos de lo que pensamos.

El médico-profesor Oliver Wendell Holmes, padre del famoso jurista estadounidense homónimo, decía que «la ciencia es la topografía de la ignorancia», y que «nada separa más claramente una mente vulgar de una superior que la confusión que la primera de ellas tiene entre lo poco que realmente sabe, lo que sabe a medias y lo que realmente sabe». Estas son las líneas limítrofes del conocimiento. [19]

La línea limítrofe que consideramos esta tarde es aquella entre la presencia y la ausencia de conciencia, y —desde esa división científica—lo que podemos avanzar en cuanto a lo que les debemos a aquellos que padecen daño o lesiones cerebrales severas, pero todavía mantienen conciencia. Este es un tema nuevo para la ciencia, pero ya ha sido explorado por las artes.

Freud, evocando a Esquilo al hablar del complejo de Edipo en su *Interpretación de los sueños*, observó que él había descubierto lo que los poetas ya sabían.[20] Mucho de lo que voy a describir ha sido ya captado por el trabajo brillante de nuestro moderno poeta, el cineasta Pedro Almodóvar.[21] [22]

Me refiero a la película ganadora de un Oscar en 2002, *Hable con Ella*, erróneamente traducida al inglés como *Talk to Her*, o sea «*Háblele a ella*».[23] Como Ustedes saben, la película es la historia de dos mujeres, una matadora y una bailarina, ambas con daño cerebral y aparentemente en estado vegetativo. Una muere y la otra sobrevive y recupera la capacidad de comunicarse, gracias al «afecto» de un enfermero, cuya ruptura de los límites profesionales termina con él en prisión.

Pero curiosamente, Almodóvar no sanciona al enfermero —a quien paradójicamente bautiza con el nombre de *Benigno*. Creo que esto es

porque el director manchego reconoce que sólo el tal Benigno apreciaba que la comunicación es un vínculo recíproco que construye la comunidad humana. De allí lo grave del error en la traducción del título al inglés. Hablamos *con* el otro, no *al* otro.

Almodóvar supo apreciar la centralidad de lo relacional y la importancia de la comunicación como una manera de liberar a aquellos que han sido marginalizados —segregados, en realidad— de la comunidad debido a sus lesiones y a su discapacidad.

Al trazar esta nítida distinción entre la matadora y la bailarina, Almodóvar implícitamente distingue entre dos estados del cerebro bien diferentes: el estado vegetativo permanente, desde el que no se regresa; y el estado de conciencia mínima, desde el que podría haber recuperación. La ciencia ahora está recuperando terreno con lo que el gran cineasta *ya sabía*. [21] [22] [8]

IV. ESTADO VEGETATIVO Y ESTADO DE CONCIENCIA MÍNIMA

Empecemos por el estado vegetativo, descrito por el neurocirujano escocés Bryan Jennett,[24] conocido por su «Escala de Glasgow»,[25] junto a Fred Plum, el neurólogo norteamericano,[26] maestro del que suscribe.

Jennett y Plum describieron un «estado vigil con ausencia de respuesta al medio», con los ojos abiertos pero sin conexión del paciente con sí mismo, con el ambiente o con los demás. Los pacientes en estado vegetativo exhiben conductas automáticas, como los ciclos de sueño y vigilia, el parpadeo y movimientos oculares, incluso el reflejo de sobresalto. Estos pacientes no están conscientes. Sus funciones resultan del automatismo del tronco cerebral. [27] [28]

El estado vegetativo fue central en la evolución del derecho a morir y un pilar de la bioética estadounidense, centrada en el desarrollo de las nociones de autodeterminación y autonomía. El derecho a morir evolucionó como el derecho negativo a ser dejado en paz. La retirada terapéutica se justificó en estos casos por la futilidad del tratamiento médico ante la pérdida del estado cognitivo consciente. [29] [30] [31]

En el caso *Quinlan,* de 1976, el juez Hughes cita a Plum, que actuaba como experto forense. Decía Hughes:

> … fue señalado por el Dr. Plum que el cerebro funciona esencialmente de dos maneras, la vegetativa y la consciente... No

> dudamos en decidir ... que ningún interés externo del Estado debería compeler a Karen [Quinlan] a soportar lo insoportable, sólo para vegetar unos meses más sin ninguna posibilidad realista de retornar a nada que se asemeje a un estado de vida cognitiva o consciente.[32]

Con esta decisión nacía el movimiento del derecho a morir. En los años que siguieron a Quinlan, los médicos estadounidenses se hicieron a la cultura del derecho a morir. Esta es una historia de la que he hablado en otro lugar (mi libro sobre cuidados paliativos que, por cierto, en la portada lleva el *Ciencia y Caridad* de Picasso).[33]

El estado vegetativo se convirtió en un ejemplo extremo de futilidad médica. Nada puede o debe hacerse por estos pacientes. La imagen del cerebro vegetativo descrita en el informe de autopsia de Karen Quinlan, publicado en el *New England Journal of Medicine*, describe un cerebro gelatinoso, que pesaba la mitad que un cerebro normal.[34] No había substrato para la cognición, la conciencia o la recuperación. Pero esto era solamente parte de la historia, ya que la noción de futilidad relacionada al estado vegetativo se había sobre-generalizado para extenderse a otros tipos de daño cerebral grave, alimentando una suerte de nihilismo médico hacia todos los pacientes que se asemejaran a los pacientes vegetativos, pero que no tenían por qué seguir su misma trayectoria.[29] Algunos de estos pacientes mejoraban y recuperaban la conciencia. Esta es la distinción que supo ver el antes señalado Almodóvar y que nos permitirá hablar de «pacientes en estado de conciencia mínima».

El estado de conciencia mínima (ECM) fue descrito por primera vez en un artículo publicado en 2002 en la revista *Neurology*.[35] Basado en los criterios de Aspen —el abedul, de donde viene el nombre del pueblo de Colorado. El estado de conciencia mínima es un estado que difiere del estado vegetativo porque los pacientes están conscientes.

Los pacientes mínimamente conscientes muestran intención, atención, memoria. Pueden decir su nombre, seguir con sus ojos a una persona que entre en su habitación o sostener una taza en la mano. El desafío es que manifiestan estas conductas de manera poco fiable y más bien episódica. Si se les pide que repitan una conducta para el médico, lo más probable es que la conducta no se repita, dada la propia biología de esta condición.

Por supuesto, esto crea un problema para las familias, que observan conductas que no son reproducibles y ven cómo los médicos desdeñan

sus testimonios como producto de la negación o de expresiones de deseos.[36] Y por cierto, puede que así lo sean.

Pero hay otra posibilidad, que es totalmente consistente con los circuitos del estado de conciencia mínima, que son como una lamparilla parpadeante. El hecho de que la luz se encienda quiere decir que los circuitos están intactos y pueden ser activados. Esta es diferente del estado vegetativo, en donde el filamento de la lamparilla, o sea las redes neuronales, está permanentemente destruido. El estado de conciencia mínima es, pues, un estado de potencialidad.[37]

V. UNA VISIÓN GALÉNICA DEL CEREBRO LESIONADO

Pero nos cuesta mucho cambiar nuestra visión sobre la inmutabilidad del daño cerebral. Si nos remontamos a Hipócrates, para quien las lesiones cerebrales eran inmutables, veremos que los médicos hemos sido bastante nihilistas en cuanto al daño cerebral. Pero existe una visión alternativa, como ilustra el techo del Instituto Neurológico de Montreal, diseñado por el gran neurocirujano Wilder Penfield,[38] coincidentemente discípulo de Santiago Ramón y Cajal y de Del Río-Hortega; pero me estoy yendo por las ramas.[39]

En el centro se ve la figura de Galeno refutando el aforismo hipocrático sobre la naturaleza atroz del daño cerebral, con esta sentencia «Pero he visto a cerebros lesionados curarse».[40]

Yo también los he visto. De hecho, si hay un caso que cambió las reglas de juego, que afirmó a Galeno frente a la escuela hipocrática del daño cerebral, ese fue el caso de Terry Wallis en 2003.[41]

Aquel año, un hombre de 39 años que había estado en «coma» desde 1984 tuvo un «despertar milagroso» 19 años después de sufrir un accidente de automóvil. Empezó diciendo «mamá» (Mom), y «Pepsi», para ganar luego fluidez a lo largo de las siguientes semanas. Pero se había quedado anclado en el tiempo, como en el *eterno presente* de San Agustín. Wallis se hallaba todavía en 1984, año de su accidente, y para él Ronald Reagan era todavía presidente. Esta historia saltó de inmediato a la prensa internacional.

Wallis había sido considerado como vegetativo, pero revisando su historia clínica —cosa que hice con permiso de la familia del paciente, que además me ha autorizado a contar esta historia— se revelaba que

Wallis no se había hallado vegetativo durante 19 años, sino más bien en estado de conciencia mínima.[42]

Los primeros 18 años desde su lesión cerebral Wallis estaba en una categoría diagnóstica que no existiría sino desde los Criterios de Aspen, de 2002, pese a que su historia clínica y los testimonios familiares sugieren que pasó a estado de conciencia mínima unos meses después del accidente.

Como cuento en mi libro, Wallis había pasado una noche más en su cama en una residencia asistida de Arkansas.[8] Las enfermeras de la mañana lo encontraron con los ojos muy abiertos, agitado, perturbado. Claro que los pacientes vegetativos no se supone que puedan responder emocionalmente a su entorno, pero las enfermeras probablemente no habían leído los textos médicos; lo notaron perturbado y llamaron a su madre.

Luego se supo que su compañero de habitación, un anciano con demencia, se había estrangulado con las sábanas, y que Terry Wallis lo había percibido, transgrediendo así su diagnóstico de estado vegetativo. Tendría que esperar más de una década para que una categoría diagnóstica hallara un lugar para su verdadera condición. [8]

Pero el aspecto más llamativo de Wallis es que su cerebro había cambiado mucho despúes de su lesión. Como sostenía Galeno, había empezado a curarse. Imágenes con tensor de difusión hechas en Weill Cornell indicaban cambios. Estas imágenes consisten en una Resonancia Nuclear Magnética funcional en la que se observa la difusión de moléculas de agua en los diferentes tejidos. Así se pueden mapear direccionalmente las fibras en el cerebro. [43]

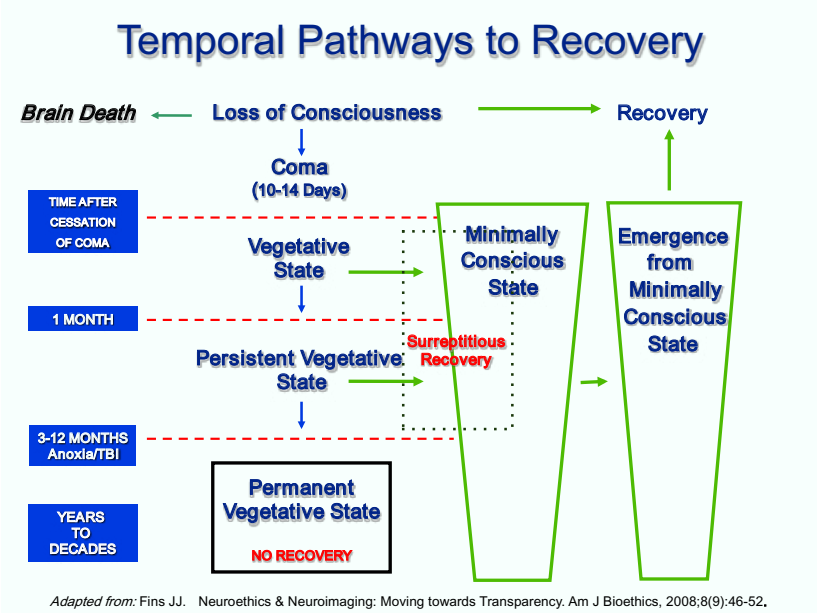
En las imagenes de tensor de difusión de Terry Wallis se ven las áreas rojas, que son estructuras que van de izquierda a derecha. Se nota la porción anterior del cuerpo calloso, que conecta los dos hemisferios, y luego la falta de fibras posteriores en dicho cuerpo, indicando la magnitud del daño cerebral. Se nota tambien el manchón de fibras rojas en la región parieto-occipital, en la imagen superior, correspondiente al primer estudio, y cómo se va destiñendo en las imágenes del segundo estudio, 18 meses después. Se nota también que en el segundo estudio aparece una nueva área roja en el cerebelo. Esto se describió como un posible brote axonal —nuevas conexiones— entre antiguas neuronas, revelando un cerebro dinámico. Estas noticias fueron recogidas en la portada del *New York Times*[44] y también en *El Pais*.[45]

Lo fascinante, realmente asombroso, es que el proceso de brote y poda observado en Terry Wallis es precisamente el mismo mecanismo que resulta central en el neuro-desarrollo del cerebro joven. [8 46]

El cerebro lesionado le pide prestada una página a la biología del desarrollo para, si bien de manera módica, adaptar un mecanismo propio del desarrollo como mecanismo de reparación. Este proceso es nuevo en la historia humana, porque los cerebros lesionados nunca sobrevivieron antes períodos tan largos de tiempo. En el pasado se habrían herniado y los pacientes habrían muerto. Pero ahora, con la llegada del monitoreo de presión intracraneal, las derivaciones de líquidos y las craniotomías, los pacientes sobreviven por largos períodos y tienen lapsos de latencia durante los cuales el cerebro puede comenzar una nueva fase de reparación y re-desarrollo, tal vez utilizando células madre hasta entonces durmientes.[8]

Hay un efecto temporal, una latencia en la transformación del proceso de desarrollo en un proceso restaurativo, y esto imprime a los estados vegetativos y de conciencia mínima una dinámica temporal.[8]

VI. TIEMPO



Adapted from: Fins JJ. Neuroethics & Neuroimaging: Moving towards Transparency. Am J Bioethics, 2008;8(9):46-52.

Consideremos esta cronológica de estos estados cerebrales.[47] Si nos limitamos a los daños cerebrales severos que resultan en la pérdida de conciencia, comenzaremos con el *coma.* El coma es un estado en el que se encuentra al paciente de ojos cerrados, sin respuesta al medio ni a los estímulos. Los comas más graves terminan en *muerte cerebral,* definida como la muerte de todo el cerebro, incluyendo el tronco cerebral y las funciones cerebrales superiores. El coma puede también evolucionar hacia el *estado vegetativo.*[48]

La mayoría de los observadores está de acuerdo en que el estado vegetativo se transforma en *persistente* cuando se ha establecido por un mes. Se transforma en permanente después de tres meses si deriva de una lesión *anóxica*, o a los 12 meses si proviene de una lesión traumática.[49]

Puede apreciarse el mejor pronóstico asociado al estado vegetativo como consecuencia de lesiones traumáticas frente al peor pronóstico asociado a las lesiones anóxicas en un trabajo del año 2002 publicado por nuestro equipo en la revista *Brain.*[50] En pacientes vegetativos, por causa de una lesión anóxica hay una depresión metabólica generalizada, frente a los cerebros más activos mostrados en los pacientes con lesiones traumáticas. Esta disparidad es la que da cuenta de la diferencia de 3 a 12 meses antes de que el estado vegetativo pase de persistente a permanente, y de la mejor recuperación de las lesiones traumáticas frente a las anóxicas.

Pronósticamente, alcanzar el estado de conciencia mínima antes de que el estado vegetativo se torne permanente, es una coyuntura crítica. Una vez que el paciente entra en estado de conciencia mínima, se mantiene la posibilidad de recuperación adicional, y ésta puede ser, hasta cierto punto, de final abierto, con algunas situaciones en donde se produce la emergencia del paciente años o incluso décadas más tarde, como en el caso de Terry Wallis.[51] La emergencia del paciente a partir de un estado de conciencia mínima consiste en la recuperación coherente y reproducible de la conciencia, y la percepción de sí mismo, de los demás y del medio ambiente.

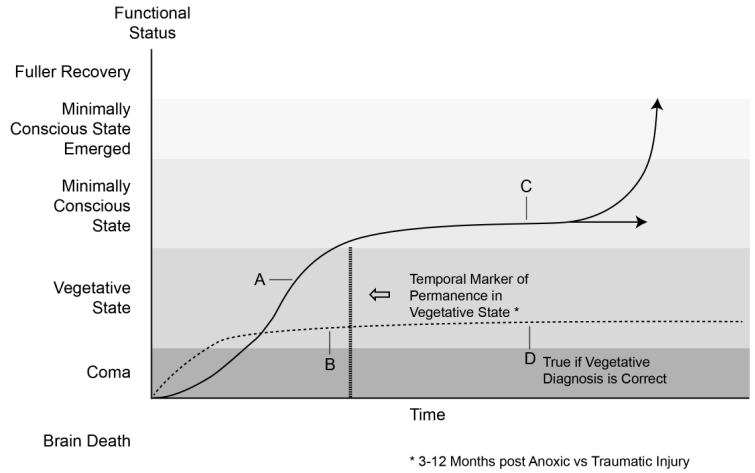
El desafío diagnóstico —o la tragedia diagnóstica— es que pacientes que se hallan vegetativos, aunque todavía en estado vegetativo permanente, son derivados de los hospitales a centros de menor capacidad diagnóstica, en donde subrepticiamente pasan al estado de conciencia mínima, sin ser notados.[52] Se pasa porque las conductas que marcan la distinción son episódicas y no reproducibles, porque juega en contra la presunción de que las lesiones cerebrales son estáticas y no un estado

biológico en evolución, y —al menos en los EEUU— por el bien establecido vínculo entre la evolución del derecho a morir, el daño cerebral y la presunta futilidad del tratamiento, algo que me tocó señalar en otro lugar hace ya bastantes años.[29]

De hecho, un trabajo de Schnakers y colaboradores reveló que un 41% de una cohorte internacional de pacientes con lesiones cerebrales había sido diagnosticado como vegetativo cuando en realidad se hallaban en estado de conciencia mínima si eran evaluados usando las medidas de la Escala de Recuperación del Coma JFK desarrollada por Joseph Giacino, ahora en la Universidad de Harvard.[53 54] Es una tasa de error alarmante, coherente con estudios previos que demuestran la complejidad de este estado, y la falta de difusión de las nuevas categorías diagnósticas, así como el nihilismo contumaz ante el daño cerebral grave.

Hay otro aspecto de la cronología del estado de conciencia mínima sobre el que quiero llamar la atención por sus profundas implicaciones éticas, y es el hecho de que no existe una correlación temporal entre la probabilidad de emerger del estado de conciencia mínima y el tiempo que se haya pasado en ese estado.[51]

Como Lammi ha señalado, existe un pobre coeficiente de correlación entre la duración del estado de conciencia mínima y el resultado, lo que sugiere que el pronóstico sobre el tiempo que una persona pasará en estado de conciencia mínima no puede ser establecido con confianza.[55]



Esta incertidumbre se ve en la tangente C, que indica que una vez el paciente se halla en estado de conciencia mínima existe una continua posibilidad de emergencia. Simplemente no podemos predecir si tal emergencia va a ocurrir, ni cuándo podría ocurrir.

Esta latencia relacionada con la recuperación y su línea temporal tiene profundas implicaciones para las familias, ya que esperan con ansiedad una recuperación que puede o no ocurrir.[51] La historia más conmovedora es la del bombero Don Herbert, de Búfalo, Nueva York.

Herbert apagaba un fuego el 29 diciembre de 1995, cuando sufrió lo que se pensó que era daño cerebral anóxico, aunque más probablemente era daño traumático, que tiene mejor pronóstico.[56] Sufrió el golpe de una viga en la cabeza después de estar hiperventilando con una máscara de oxígeno. En 1996 pudo hablar, aunque muy rara vez. Luego quedó casi sin movimiento alguno y aparentemente vegetativo durante 9 años.

Posteriormente en 2005, recuperó el habla fluida. En una recensión para el JAMA conté cómo enfermeras de la residencia asistida en donde quedó ingresado se quedaron casi en estado de *shock* y llamaron a Linda Herbert, la esposa, a su móvil. La esposa, a su vez, llama a su hijo adolescente y le dice que lo llame al padre para estar en contacto con él, así lo mantendría atento y no se les volvería a perder mientras ella salía en el coche para la residencia. Herbert no se cree que la voz adolescente sea la de su pequeño Nicky. «Este no es Nicholas; él es un bebé y no puede hablar!» Nick le responde al padre, «puedo hablar... sabes qué edad tengo? Tengo 13 años!» Don responde con un vernáculo «Santa M...!» (con perdón).[56 57]

La respuesta, de tono nada académico, resume los años perdidos y muestra la personalidad del bombero en un pantallazo. La conversación termina con Herbert diciéndole a su hijo que lo quiere mucho. Más tarde, Linda le pregunta a su hijo cómo sonaba su padre en el teléfono, pero Nick le recuerda que «no sé, no me acuerdo de nunca haberlo oído hablar antes.»[56 57]

Durante casi 16 horas Don se pasa hablando con amigos y familia. Hay aquí ecos del *Ulises* de Joyce, aquel día literario en Dublín que se convierte en el microcosmos de una vida entera. La alegría se mezcla con un sentimiento de culpa paterna, «He estado tanto tiempo ausente...» [56 57]

Como el famoso *Nadador de Paestum*, el paciente en estado de conciencia mínima está suspendido entre la vida y la muerte, en un estado de indeterminación que clama por determinación científica y claridad normativa.[8]

VII. INTEGRACIÓN CORTICAL Y ESTADO DE CONCIENCIA MÍNIMA

La potencialidad del estado de conciencia mínima reside en la presencia de neuroredes intactas y en la capacidad del cerebro de actuar de manera integrada. Esto contrasta con la fisiología des-integrada en las redes del estado vegetativo. Permítaseme explicarlo.

Un estudio de Resonancia Nuclear Magnética funcional de Steven Laureys, de Lieja, exhibe la falta de respuesta de la red en pacientes en estado vegetativo al ser expuestos al dolor mediante la compresión del lecho ungueal. Sólo el sensorio primario se ve activado. La red del dolor en su totalidad se ve activada, en cambio, en individuos normales.[58]

En contraste, los pacientes en estado de conciencia mímima muestran integración funcional de sus cerebros mediante la *activación de sus redes en respuesta al lenguage*. Un estudio señero hecho por Schiff y Hirsch en 2005 mostró que los pacientes en estado de conciencia mínima activaban selectivamente una respuesta de red cuando eran expuestos a narraciones grabadas por sus seres queridos. Cuando se les hacían oír esas mismas narraciones pasando la cinta al revés, la respuesta de red no se producía, pese a que el estímulo auditivo consistía —evidentemente— en sonidos de frecuencia idéntica.[59]

Esto vino a sugerir, como publicaba la portada del New York Times, citando un comentario del que suscribe, que «esos pacientes estaban respondiendo al lenguaje, un hallazgo de relevancia científica y normativa extraordinaria».[60] El estudio también mostraba su potencial para el aislamiento profundo, porque los hemos estado tratando como exiliados de la comunidad humana, cuando de hecho responden al lenguaje.[60]

La historia se tornó más compleja en 2006, cuando Adian Owen y colaboradores publicaron el caso de una paciente de 25 años de edad que hallándose en estado vegetativo según criterios conductuales, respondía a estimulación pasiva y podía imaginarse a sí misma caminando por su casa, jugando al tenis y distinguiendo palabras de sonido similar. En respuesta, la paciente activaba redes motoras, espaciales o lingüísticas.[61] Frente a esta discordancia entre el examen clínico y lo que discernían las neuroimágenes, Schiff y el que suscribe sugerimos que había que referirse a este cuadro como «estado no conductual de conciencia mínima».[62]

Más recientemente, en 2010, Monti y colaboradores utilizaron el paradigma de estimulación activa desarrollado por Owen y limitaron estas respuestas de red a respuestas por sí o por no.[63] De esta manera se esta-

bleció un canal de comunicación con un paciente que hasta ese momento se había considerado vegetativo.

VIII. HACIA UNA TERAPÉUTICA PARA LOS DESÓRDENES DE LA CONCIENCIA

El gran médico y neurofisiólogo español José Manuel Rodríguez Delgado, en su libro premonitorio *El control físico de la mente* anticipó el estado de conciencia mínima al escribir sobre el potencialidad del cerebro humano.[64] Observaba este autor que:

> La potencialidad es como una hermosa autopista, capaz de albergar el tráfico y de facilitar el intercambio de visitantes entre distintas ciudades. La autopista, sin embargo, no puede crear coches, camiones, mercancías, comerciantes, trabajadores y toda la vida que circula por ella. El camino hace posible las funciones, pero por sí mismo es una franja inútil de pavimento.[64]

La metáfora de Delgado es correcta si sustituimos su autopista por la red neuronal intacta del estado de conciencia mínima. La red está inerte si no hay activación. Esto nos condujo a preguntarnos cómo activar esas redes dormidas y utilizar la capacidad residual inherente, pero no puesta en acto, en el paciente en estado de conciencia mínima.

En una reunión exploratoria en el Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias de los EEUU nos hicimos varias preguntas sobre la refractariedad del cerebro en el estado de conciencia mínima y la potencial intervención terapéutica.[65]

Tres caminos básicos han emergido para utilizar las capacidades latentes basadas en redes en estos pacientes: Las neuroimágenes, como un canal de comunicación neuroprotésico; las drogas, como la amantadina y el zolpidem, que pueden alterar los estados del cerebro y/o acelerar el paso hacia la recuperación de la conciencia; o quizás la intervención más dramática: el uso de estimulación cerebral profunda en el estado de conciencia mínima.[66]

Ya que el que suscribe fue co-investigador principal en el uso de estimulación cerebral profunda en el estado de conciencia mínima, me gustaría enfocarme en el estudio hecho por el equipo y publicado en *Nature* en 2007.[67 68 69] A quien les habla le tocó diseñar el marco ético,[70 71 29 72 73]

[74] [75] [76] [77] [78] identificando la población objetivo para alcanzar un equilibrio apropiado entre innovación y proporcionalidad, abordando el desafío del consentimiento subrogado para un ensayo clínico de Fase I en pacientes incapaces de consentir. El punto era que no debía confundirse la imposibilidad de obtener consentimiento por parte de pacientes sin capacidad para decidir con una falta de respeto hacia esas personas, cuando el objeto de la intervención era la restauración de la propia capacidad de comunicación, central para su capacidad de agencia. También me pareció que debía insistirse en que si un sujeto recuperaba la capacidad de decidir gracias a nuestra intervención, habría que pedirle nuevamente consentimiento para continuar en el estudio.[79] [8] Nuestro proyecto fue aprobado por múltiples comités de ética para la investigación clínica, y llevado a cabo bajo normas de la FDA (Agencia de Alimentos y Medicamentos de los EEUU).

En el caso estudiado,[68] la historia clínica era la de un hombre diestro, de 38 años de edad, que había sufrido lesiones cerebrales sin apertura de cráneo seis años antes de entrar en el experimento. Había presentado trauma por objeto romo en el lóbulo frontal derecho, con hematoma subdural bilateral de predominio derecho, con efecto masa significativo, además de herniación por debajo de la hoz y central, con un coma grado 3 en la Escala de Glasgow. Entre los 2 o 3 meses posteriores a las lesiones, el paciente entró en estado de conciencia mínima, con una línea basal estable, ya que su mayor nivel funcionalidad era el cumplimiento inconsistente de órdenes mediante movimientos oculares.

Se le insertaron electrodos bilaterales en el núcleo intralaminar del tálamo, dada su posición central proyectándose hacia abajo en el tronco cerebral, lo que era necesario para la estimulación, y dadas sus proyecciones ampliamente distribuidas por toda la corteza como la parte más reciente del cerebro. La idea recordaba a la autopista de Delgado, con el objetivo de estimular las redes que permanecían intactas pero subactivadas.[68]

Monitorizamos conductas mediadas cognitivamente, como el habla, el control de los miembros y la toma de alimentos. Bajo estimulación, el paciente podía decir frases de 6 ó 7 palabras, recitar las primeras 16 (de las 31) palabras de la «American Pledge of Allegiance». Por primera vez pudo alimentarse oralmente y no depender de un tubo de alimentación. También mejoró el control de los miembros. Todos estos desarrollos fueron correlativos a la estimulación. Esta fue la primera prueba del

principio de que la estimulación cerebral profunda podría promover la recuperación tardía en casos de lesión cerebral traumática.[68]

Como la mayoría de las innovaciones, lo que conseguimos es lo que el recordado Lewis Thomas, médico y ensayista, llamaba «tecnología a mitad de camino», que «mejora, pero no elimina» un problema.[80] En este caso lo que se consiguió fue una mente a partir de un cerebro, y la restauración de la capacidad del sujeto de ser su propio agente mediante un aparato neuroprotésico. La restauración de la capacidad de agencia se mostró vívidamente un día caluroso de verano luego del experimento, cuando estábamos tomando los parámetros de estimulación. El sujeto, ahora *el paciente*, se estaba cansando, y uno de los operadores le preguntó si quería detenerse allí, a lo que respondió que sí. Y eso hicimos. [73 8]

Esto pasó casi inadvertido hasta que noté que el paciente estaba ahora dirigiendo su atención médica, mientras hasta entonces dependía totalmente de un representante. Para mí esto vino a reivindicar el diseño de nuestro estudio, que requería volver a tomar consentimiento para participar, si el paciente recuperaba su capacidad. Si bien no se llegó en este caso a un nivel de consentimiento —o rechazo— formal, porque el paciente no podía hacer preguntas, se llegó al menos a un nivel de asentimiento / disentimiento.[73 8]

Ese momento vino a resumir lo que se había conseguido. A través de una aparato neuro-protésico, se había restaurado la función comunicacional, y con la comunicación habíamos restaurado la comunidad, situando de regreso al sujeto en el plexo de relaciones que habían informado su vida antes de la lesión cerebral. Consiguiendo esta capacidad relacional, habíamos conseguido lo que Almodóvar ya sabía.

Ahora hemos pasado de la prueba del principio a entender los mecanismos de acción a través de lo que Shiff y Posner han llamado el *mesocircuito*.[81] Este circuito de la conciencia sugiere que es importante conseguir «outputs» talámicos hacia la corteza frontal, ya sea conduciéndolos directamente —mediante estimulación cerebral profunda— o bien inhibiendo las inhibiciones de los «inputs» talámicos, mediante el uso de drogas que actúan sobre los ganglios basales, como la amantadina, la L-DOPA o el zoldipem.[82]

Esta hipotesis ayuda a explicar la demostración del incremento de la actividad cortical frontal, comparando zoldipem contra placebo mostrado poer Brefel-Courbon en Annals of Neurology in 2007.[83] Debería hacer notar que esta respuesta se observa en una pequeña fracción de pacien-

tes, reflejando las diferentes disrupciones del *mesocircuito* en diferentes pacientes.

IX. DERECHO A LA CONCIENCIA

En mis tiempos de estudiante no había mucho que pudiera hacerse por los pacientes con lesiones cerebrales severas. Los dejábamos de lado con un «¿y qué?» Pero ahora estamos ante el inicio de un «¿y ahora...?» Tenemos que preguntarnos hacia dónde vamos.

El panorama en los EEUU es el del abandono sistemático de estos pacientes, por la cobertura de salud inadecuada, los diagnósticos fallidos, el acceso a la rehabilitación demorado o inadecuado, y lo que en otro lugar he llamado la «segregación neuronal» con confinamiento en el sector de cuidados crónicos, lejos de la atención de una neurociencia emergente que podría marcar una diferencia en sus vidas.[84] [85] [86] [87] [88] [89] [8] Historias similares son compartidas por colegas de todo el mundo.

Confieso que cuando comencé a preparar mi libro pensaba que se trataba de una cuestión de derechos de prestación y seguros de salud,[8] pero con el tiempo he venido a apreciar que, más que discutir sobre beneficios del seguro de salud, tenemos que afirmar el reconocimiento y la inclusión de la conciencia como un derecho civil, esto es, un derecho que es fundamental, y que por ende no es discrecional ni representa una concesión graciosa.[85] [8] [90]

En cambio, debemos apreciar que es un imperativo moral ver la conciencia como un derecho civil cuando ella está presente.

Debemos reconocer que los pacientes en estado de conciencia mínima deben ser diagnosticados apropiadamente, porque es simplemente equivocado segregar a una persona con lesiones cerebrales pero consciente de aquellos que la conocen y aman, manteniéndola en instituciones para el cuidado de pacientes crónicos, lejos de sus hogares y lejos de toda precisión diagnóstica. Y es igualmente equivocado privar a esa persona del acceso a la rehabilitación apropiada, y a las nuevas drogas y neuroprótesis que podrían fomentar su recuperación o la capacidad de relacionarse con los demás.[8]

Perpetuar el patrón de la neuro-segregación,[85] [8] dado lo que hoy sabemos con respecto a la potencialidad del paciente en estado de conciencia mínima es simplemente inmoral. Es inmoral porque resulta cruel privar a un individuo consciente de la oportunidad de experimentar la compa-

ñía y la comunicación humana. Esta oportunidad se extingue cuando se pasa por alto o se ignora la conciencia, esa chispa de personalidad sobre la cual giran nuestras relaciones colectivas.[8]

Ya sea que se apaga la conciencia por error u omisión o mediante el abandono activo, el hecho de diagnosticar el estado de conciencia o apoyar su emergencia no es una opción, sino una obligación moral. Es una responsabilidad que hace posible la inclusión. Que no se pueda identificar una persona como consciente no quiere decir que no se deba intentar. Con tal omisión viene la falta de inclusión y el exilio continuado fuera de la comunidad humana, que está marcada por la comunicación compartida.[8]

Dicho simplemente, si no se los identifica propiamente como conscientes, estos pacientes no quedarán plenamente integrados en la sociedad, como sería posible. En cambio, continuarán siendo segregados y apartados de aquellos con quienes podrían haberse relacionado.

La importancia de esta integración es un ponto resaltado por la Convención de las Naciones Unidas Sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, del año 2006. [91] Este venerable documento claramente establece que las personas con discapacidad deberían «...tener acceso... a la asistencia personal que sea necesaria para facilitar su existencia y su inclusión en la comunidad *y para evitar su aislamiento o separación de ésta.*»[91]

Simplemente hagan Ustedes un experimento mental, e imagínense postrados en cama, erróneamente considerados inconscientes cuando no lo están, tal vez apenas reconociendo la mirada maternal dirigida hacia Ustedes, e incapaces de dar signos de estar realmente presentes. No podemos seguir viendo estas necesidades médicas como discrecionales, sino como éticamente obligatorias, especialmente cuando existen avances tecnológicos que podrían restaurar la capacidad de reintegrarse a la sociedad mediante la provisión de tener una voz, permitiendo el contacto y la comunicación con los demás.[8]

X. DERECHOS, COMUNICACIÓN, SOCIEDAD

Al escribir en apoyo de la Declaración de Derechos Humanos de las Naciones Unidas,[92] [93] el filósofo Richard McKeon abordó el papel que la ciencia y la tecnología podrían tener en la comunicación y en la libertad de expresión. En un ensayo profético escrito en 1948, titulado «Las bases

filosóficas y las circunstancias materiales de los derechos del hombre»,[94] [95] este autor traza la historia del derecho a la libertad de expresión desde los contractualistas y predice un futuro en donde la tecnología hace necesario preservar este derecho natural. En aquel futuro, sostiene, la preservación de la expresión libre será posible mediante la conquista de derechos económicos y sociales facilitados por el progreso científico y tecnológico. McKeon vincula la libertad de pensamiento y comunicación a los avances en la ciencia y la tecnología:

> El avance de la ciencia y la tecnología, que dio nacimiento —como resultado de los consecuentes cambios— al problema de los derechos económicos y sociales, ha tenido efecto directo en la nueva significación que se le ha otorgado a un cuarto conjunto de derechos: la libertad de pensamiento y comunicación.[93]

El trabajo de McKeon puede leerse como proponiendo el uso de la ciencia al servicio del derechos humanos como la libertad de comunicación, de pensamiento, de palabra.

En esta articulación de un derecho que depende del uso apropiado de tecnologías emergentes, McKeon anticipa la dependencia de los pacientes con daño cerebral grave, cuya libertad de comunicación y de expresión del pensamiento puede estar subordinada completamente al uso de tecnologías, como la estimulación cerebral profunda, las neuroimágenes, las interfaces cerebrales computarizadas o los agentes farmacológicos.

Si existe el mencionado «cuarto conjunto de derechos», esencial para el libre pensamiento y la comunicación, entonces esas tecnologías deben hacerse disponibles para que las voces de estos pacientes queden reaseguradas.

McKeon no escatima la importancia de la ciencia para estos derechos fundamentales. Hace notar que «a menos que los derechos económicos y sociales queden asegurados en primer lugar, los derechos civiles y políticos serán una apariencia, una falsificación vacía.»[93] En esta línea, la sociedad moderna está obligada a ayudar a los pacientes con lesiones cerebrales a reclamar su voz a través de las tecnologías médicas, porque es un derecho económico y social que resulta instrumental para un derecho fundamental, cual es la capacidad de comunicarse con los demás.

Este derecho a la comunicación —y a la comunidad— es central en la mencionada Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, en donde se establece la *obligación general* de «Emprender o

promover la investigación y el desarrollo, y promover la disponibilidad y el uso de nuevas tecnologías, incluidas las tecnologías de la información y las comunicaciones, ayudas para la movilidad, dispositivos técnicos y tecnologías de apoyo adecuadas para las personas con discapacidad, dando prioridad a las de precio asequible.»[91] Esta obligación también incluye la promoción de la investigación orientada al desarrollo de estos aparatos y el entrenamiento de los profesionales «... para proveer mejor a la asistencia y servicios garantizados por estos derechos.» [91]

XI. TECNOLOGÍAS Y CAPACIDADES

La inviolabilidad del acceso a las tecnologías neuroprotésicas, a la atención médica restaurativa y a la rehabilitación pueden también reafirmarse desde el argumento de las «capacidades», un discurso que en algunos aspectos ha suplantado al más tradicional, que apela a los derechos humanos. La aproximación desde las capacidades fue inicialmente propuesta por el economista y Premio Nobel Amartya Sen, que se refirió a las limitaciones de los derechos negativos si su goce no resultaba en una adecuada justicia.[96] Por ejemplo, si los derechos negativos resultaban de remover una prohibición social, pero la remoción de esa prohibición dejaba a los titulares de los derechos todavía desapoderados, el nuevo derecho sería vacío y puramente teórico. Sen sostuvo que se necesitaba algo más instrumental para vincular los derechos a la acción constructiva y a la *capacidad* de hacer algo,[97] de funcionar, de lograr un bien o satisfacer una necesidad, o —en la formulación más reciente del filósofo Sridhar Venkatapuram— satisfacer un fin. [98] [99]

Sen nota que los derechos y las oportunidades deben ser entendidos dentro de un contexto práctico, con un ojo puesto en la acción, especialmente en el contexto de la discapacidad. En un discurso dado en una reunión del Banco Mundial en 2004, Sen señalaba que «un entendimiento de las demandas morales y políticas de la discapacidad es importante no sólo porque se trata de un rasgo extendido y debilitante en el ser humano, sino porque las consecuencias trágicas de la discapacidad pueden ser substancialmente superadas mediante determinada ayuda social y mediante intervenciones imaginativas.»[100]

Invocando los trabajos de Sen sobre discapacidad, Venkaptapuram nota también que los individuos con discapacidades pueden necesitar ayuda y recursos adicionales «convirtiendo esos recursos en la prosecu-

ción de sus planes de vida.»[98] Y así es si argumentamos en favor de los derechos de los pacientes con desórdenes de la conciencia. Sin la capacidad de poner en acto estos derechos, el reconocimiento de derechos puede carecer de valor y ser un simple ejercicio teórico.

Para que estos pacientes puedan comunicarse y restablecer las conexiones sociales destruidas por sus lesiones cerebrales, será preciso que primero se les reconozca este derecho y, una vez hecho esto, que se les reconozca la necesidad de contar con la capacidad necesaria para poner en acto aquel derecho.

Sea que uno invoca el lenguaje original de los derechos de McKeon, o sea que —con Sen— se utilice el argumento más reciente de las capacidades, el punto es muy claro. El acceso a las tecnologías neuroprotésicas, a las drogas y aparatos que podrían restaurar la comunicación funcional no puede ser visto como un simple beneficio o servicio marginal, o como el derecho a un subsidio que se puede reducir en un año presupuestariamente ajustado.

Por el contrario, estas necesidades tienen una calidad moral esencial al establecer un derecho humano inherente a la persona, o mejor aún, al fomentar la capacidad, o sea el uso de la comunicación para formar y ser parte de la comunidad humana. Incluir a los desposeídos de modo que puedan gozar del calor y la solidaridad de la compañía humana, que son experiencias basadas en la restauración de la voz y de la comunicación funcional.[8]

Brevemente, esta línea argumental se torna en un alegato a favor de la integración y en contra de la segregación. Si a aquellos individuos que podrían ser capaces de comunicarse se les niegan los recursos para hacerlo, lo que se les deniega es el acceso a la integración social. [85 8]

Con la ayuda de Chai Feldblum, profesora de derecho en Georgetown y Miembro de la Comisión Nacional para la Igualdad de Oportunidades para el Empleo,[101] que fue la autora del proyecto de ley sobre «Americans with Disabilities»,[102] fui testigo de que la tensión entre la segregación y la integración ha sido el desafío fundamental para quienes trabajan en el terreno de los derechos de las personas con discapacidad.

La Profesora Feldblum, en un análisis sobre las previsiones antidiscriminación de la ley antes mencionada, pone sin dudarlo la ley sobre «Americans with Disabilities» en el contexto de los derechos civiles cuando señala que:

> … El segundo concepto antidiscriminación de la ley sobre «Americans with Disabilities» se basa en la presunción de que las personas con discapacidades tienen *un derecho civil* a ser consideradas parte de la norma social. Esta aproximación es en sí misma revolucionaria, porque contrasta nítidamente con la concepción original de «hacer cosas especiales», basadas en un concepto de caridad, para las personas con discapacidades...» [103]

Con el avance de las neuroprótesis, que hacen posible una más plena integración, este argumento ético y legal puede ahora ser más incluyente, y extenderse a las personas con lesiones cerebrales severas. Me atrevería a decir que esta va a ser la lucha por los derechos civiles, por los derechos humanos, de la generación venidera.[8] [104]

No tengo dudas de que la ciencia va a avanzar, como ya lo ha hecho. Mi pregunta es si nosotros, como medicos y como sociedad, nos haremos más inclusivos y veremos a los pacientes con daño cerebral grave como ciudadanos que merecen la protección total de la ley y de los frutos de la neurociencia.

XII. CONCLUSIONES

Permítaseme terminar con una nota alentadora. Como frecuentemente lo ha hecho en el pasado, España está entre los líderes mundiales en defender la causa de los que padecen daños cerebrales.

Sea por la influencia del patrimonio artístico de Almodóvar, sea que es la cultura española de justicia social la que se expresa a través de la cámara del artista, lo cierto es que el daño cerebral grave está en España dentro de la noción de bienestar general. Esto es tipificado por la Federación Española de Daño Cerebral, que es un modelo de compromiso social y de involucramiento social.[105] Su fundación data de 1995, y fue declarada Entidad de Utilidad Pública el 15 de noviembre del 2011, hace apenas 3 años. Nos enseña que, «una vida salvada merece ser vivida». Ojalá su experiencia y buenos trabajos crucen las fronteras científicas y éticas y que sea el catalizador para el diálogo internacional y la cooperación.

Sr. Presidente, Profesor Gracia, Señores Académicos, no sé cómo podría agradecerles lo suficiente por este maravilloso honor que hoy me hacen y por la oportunidad de hablar en esta bella Real Academia y estar en casa.

Muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS:

El autor agradece la gentil colaboración del Dr. Pablo Rodríguez del Pozo en la traducción de este ensayo.

BIBLIOGRAFÍA

1 Rodríguez del Pozo P and Fins JJ. Bioetica: el estado de la cuestion. Feito L, Gracia D and Sanchez M, editores. Diego Gracia, el pragmatismo español y el futuro de la bioética. Madrid: Tricastellas, 2011. pp. 239-253.
2 Bernardo Antonio González, Wesleyan University. último accedido el 3 de diciembre 2014: http://agonzalez.faculty.wesleyan.edu/teaching/
3 Miguel Ángel Ruiz de Azúa, La Universidad Complutense de Madrid, último accedido el 3 de diciembre 2014:http://pendientedemigracion.ucm.es/info/cpuno/asoc/profesores/maruiz.htm
4 Rodriguez del Pozo P and Fins JJ. Iberian Influences on Pan-American Bioethics: Bringing Don Quixote to Our Shores. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 2006;15(3): 225-238.
5 Rodriguez del Pozo P and Fins JJ. The Many Voices of Spanish Bioethics: An Introduction. *Cambridge Quarterly of Health Care Ethics* 2009;18(3): 214-217.
6 Consortium for the Advanced Study of Brain Injury (CASBI). Weill Cornell Medical College and Rockefeller University, último accedido el 3 de diciembre:http://casbinyc.org
7 Nicholas D. Schiff. Weill Cornell Medical College, último accedido el 3 de diciembre 2014: http://vivo.med.cornell.edu/display/cwid-nds2001
8 Fins JJ. Rights Come to Mind: Brain Injury, Ethics and the Struggle for Consciousness. New York: Cambridge University Press, 2015 (expected).
9 Netanyahu B. The Origins of the Inquisition in Fifteenth Century Spain. New York: Random House, 1995.
10 Laredo V. Sephardic Spain. Editorial Mensaje, 1978.
11 Yerushalmi YH. In praise of Ladino: A review essay. Conservative Judaism, 1973.
12 Angel M. La America: The Sephardic Experience in the United States. New York: Jewish Publication Society, 1982.
13 Halio H. Ladino reveries: Tales of the Sephardic experience in America. New York: Foundation for the Advancement of Sephardic Studies and Culture, 1996.
14 Feito L y Fins JJ. Entervista a Joseph Fins. *Eidón* 2013;40: 50-59.
15 Fins JJ. Border Zones of Consciousness: Another Immigration Debate? *American Journal of Bioethics-Neuroethics* 2007;7(1):51-54.
16 Giacino JT, Fins JJ, Laureys S and Schiff ND. Disorders of Consciousness After Acquired Brain Injury: The State of the Science. *Nature Reviews Neurology* 2014;10:99-114.
17 Fins JJ, Schiff ND and Foley KM. Late Recovery from the Minimally Conscious State: Ethical and Policy Implications. *Neurology* 2007;68:304-307.

18 Fins JJ. Neuroethics and the Lure of Technology. *Epilogue,* In, Handbook of Neuroethics. Illes J and Sahakian BJ, editors. New York: Oxford University Press, 2011. pp. 895-908.
19 Holmes OW. Borderlines of Knowledge in Some Provinces of Medical Knowledge. An Introductory Lecture, delivered before the Medical Class of Harvard University, November 6th,1861. Boston: Ticknor and Fields, Publishers, 1862.
20 Freud S. The Interpretation of Dreams. Strachey J, translator. New York: Avon, 1980.
21 Fins JJ. The portrayal of coma in contemporary motion pictures. *Neurology* 2007;68:79-80.
22 Fins JJ. Being Conscious of their Burden: Severe Brain Injury and the *Two Cultures* Challenge. Proceedings from «Disorders of Consciousness.» 87th Annual Conference of the Association for Research in Nervous and Mental Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1157: 131-147.
23 Talk to Her. Sony Pictures, último accedido el 10 de diciembre 2014: http://www.sonyclassics.com/talktoher/
24 Watts G. Bryan Jennett. *The Lancet* 2008;371:646.
25 Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *The Lancet* 1976;1(7968):1031-1034.
26 Reis DJ and Posner JB, editors. *Frontiers of Neuroscience, A Symposium in Honor of Fred Plum*. New York: New York Academy of Sciences, 1994.
27 Jennett B and Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name**.** *The Lancet* 1972;1(7753):734-7.
28 Jennett B. The Vegetative State. New York: Cambridge University Press, 2002.
29 Fins JJ. Constructing an Ethical Stereotaxy for Severe Brain Injury: Balancing Risks, Benefits and Access. *Nature Reviews Neuroscience* 2003;4: 323-327.
30 Fins JJ. Rethinking Disorders of Consciousness: New Research and Its Implications. *Hastings Center Report* 2005;35(2):22-24.
31 Fins JJ. A Palliative Ethic of Care: Clinical Wisdom at Life's End. Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 2006.
32 *Matter of Karen Quinlan*, 70 N.J. 10, 355 A.2d 677 (1976).
33 Rodríguez del Pozo P and Fins JJ. Science and Charity: A Commentary on Pablo Picasso's work. *Academic Medicine* 2013;88(4): 466-467.
34 Kinney HC, Korein J, Panigrahy A, Dikkes P and Goode R. Neuropathological Findings in the Brain of Karen Ann Quinlan -- The Role of the Thalamus in the Persistent Vegetative State. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1469-1475.
35 Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58(3):349-53.
36 Fins JJ and Hersh J. Solitary Advocates: The Severely Brain Injured and their Surrogates. Transforming Health Care from Below: Patients as Actors in U.S. Health Policy. Hoffman B, Tomes N, Schlessinger M and Grob R, editors. Rutgers University Press. 2011.

37 Carey B. Inside the Injured Brain, Many Kinds of Awareness. *The New York Times*. 5 April 2005, último accedido el 3 de diciembre 2014:http://www.nytimes.com/2005/04/05/health/05coma.html?pagewanted=1&sq=joseph%20fins&st=cse&scp=17
38 Fins JJ. A Leg to Stand On: Sir William Osler and Wilder Penfield's «Neuroethics.» *American Journal of Bioethics* 2008;8(1): 37-46.
39 Penfield, W. 1977. No Man Alone: A Neurosurgeon's Life. Boston: Little, Brown and Company.
40 Foundation Volume. Neurological Biographies and Addresses. London: Oxford University Press, 1936.
41 Schiff ND and Fins JJ. Hope for «Comatose» Patients. *Cerebrum* 2003; 5(4): 7-24.
42 Fins JJ. Lessons from the Injured Brain: A Bioethicist in the Vineyards of Neuroscience. *Cambridge Quarterly of Health Care Ethics* 2009;18(1): 7-13.
43 Voss HU, Uluc AM, Dyke JP, et al. Possible axonal regrowth in late recovery from minimally conscious state. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116: 2005-2011.
44 Carey B. Mute 19 Years, He Helps Reveal Brain's Mysteries. *The New York Times*. July 4, 2006, último accedido el 5 de diciembre 2014:http://www.nytimes.com/2006/07/04/health/psychology/04coma.html?pagewanted=all&module=Search&mabReward=relbias%3Ar%2C%7B%222%22%3A%22RI%3A12%22%7D
45 Celts B. El despertar de Terry Wallis: Un hombre supera un coma de 19 años al regenerarse parte de su cerebro. *El Pais*. 5 de julio 2006, último accedido el 5 de diciembre 2014: http://elpais.com/diario/2006/07/05/ultima/1152050401_850215.html
46 Mukherjee P, McKinstry RC. Diffusion tensor imaging and tarctography of human brain development. Neuroimaging Clin N Am 2006; 16(1): 19-43.
47 Taylor CM, Aird VH, Tate RL and Lammi MH. Sequence of recovery during the course of emergence from the minimally conscious state. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88(4):521-525.
48 Fins JJ. Neuroethics & Neuroimaging: Moving towards Transparency. *American Journal of Bioethics* 2008;8(9): 46-52.
49 The Multi-Society Task Force on PVS, 'Medical aspects of the persistent vegetative state (1 and 2)' (1994) 330 *New England Journal of Medicine* 1499 and 1572.
50 Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, Giacino J, McCagg C, Fins JJ, Llinas R and Plum F. Residual Cerebral Activity and Behavioural Fragments Can Remain in the Persistently Vegetative Brain. *Brain* 2002;125:1210-1234.
51 Lammi M, Smith VH, Tate RL, Taylor CM. The minimally conscious state and recovery potential: A follow-up study 2-5 years after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2005;86(4): 746-754.
52 Fins JJ, Master MG, Gerber LM and Giacino JT. The Minimally Conscious State: A Diagnosis in Search of an Epidemiology. *Archives of Neurology* 2007; 64(10): 1400-1405.
53 Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, Moonen G, Laureys S. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally

conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*ogy 2009;9:35.
54 Giacino JT, Kalmar K and Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004;85(22):202-2029.
55 Fins JJ. The Ethics of Measuring and Modulating Consciousness: The Imperative of Minding Time. *Progress in Brain Research* 2009;177C:371-382.
56 Blake R. The Day Donny Herbert Woke Up by Rich Blake. New York: Harmony Books, 2007.
57 Fins JJ. A Review of, The Day Donny Herbert Woke Up by Rich Blake. New York: Harmony Books, 2007. *Journal of the American Medical Association* 2008;299(8):959-960.
58 Aureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 2002; 17(2):732-41
59 Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, Kim K, Giacino J, Plum F and Hirsch J. fMRI reveals large scale network activation in minimally conscious patients. Neurology 2005;64:514-523.
60 Carey B. New signs of awareness in some brain-injured patients. *The New York Times*. February 8, 2005. A-1.
61 Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313(5792):1402.
62 Fins JJ and Schiff ND. Shades of Gray: New Insights from the Vegetative State. *The Hastings Center Report* 2006;36(6):8.
63 Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(7):579-89.
64 Delgado JMR Physical Control of the Mind: Towards a Psychocivilized Society. New York: Harper & Row, 1969.
65 Fins JJ, Schiff ND and Foley KM. Late Recovery from the Minimally Conscious State: Ethical and Policy Implications. *Neurology* 2007;68:304-307.
66 Fins JJ. Vegetative and Minimally Conscious States. In, Encyclopedia of Bioethics, 4th Edition. Jennings, B , Editor-in-Chief. Farmington Hills, MI: MacMillan Reference USA, 2014. Volume VI, pages 3132-3137.
67 Schiff ND, Giacino J, Kalmar K, Kobylarz E, Baker K, Farris S, Machado A, Victor J, McCagg C, Plum F, Fins J, Rezai A. Partial restoration of behavioral responsiveness and arousal regulation by electrical stimulation of the human intralaminar thalamic nuclei. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting. October 2006. Abstract.
68 Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, Fritz B, Eisenberg B, O'Connor J, Kobylarz EJ, Farris S, Machado A, McCagg C, Plum F, Fins JJ, Rezai AR. Behavioral Improvements with Thalamic Stimulation after Severe Traumatic Brain Injury. *Nature* 2007;448(7153): 600-603.
69 Schiff ND and Fins JJ. Deep Brain Stimulation and Cognition: Moving from Animal to Patient. *Current Opinion in Neurology* 2007;20(6): 638-642.

70 Fins JJ. A Proposed Ethical Framework for Interventional Cognitive Neuroscience: A Consideration of Deep Brain Stimulation in Impaired Consciousness. *Neurological Research* 2000;22:273-278.
71 Fins JJ. From Psychosurgery to Neuromodulation and Palliation: History's Lessons for the Ethical Conduct and Regulation of Neuropsychiatric Research. *Neurosurgery Clinics of North America* 2003;14(2): 303-319.
72 Fins JJ, Giacino J, Rezai A, Schiff N. Ethical Insights from a neuromodulation trial to restore function in the minimally conscious state. Society for Neuroscience 36th Annual Meeting. October 2006. Abstract.
73 Schiff ND, Giacino JT and Fins JJ. Deep Brain Stimulation, Neuroethics and the Minimally Conscious State: Moving beyond Proof of Principle. *Archives of Neurology* 2009;66(6):697-702.
74 Fins JJ. Deep Brain Stimulation, Deontology and Duty: The Moral Obligation of Non-Abandonment at the Neural Interface. *Journal of Neural Engineering* 2009;6(5): 50201. Epub Sept 1, 2009.
75 Fins JJ. Deep Brain Stimulation: Ethical Issues in Clinical Practice and Neurosurgical Research. In, Neuromodulation. Krames E, Peckham PH and Rezai A, editors. London: Elsevier, 2009. pp. 81-91.
76 Fins JJ and Schiff ND. Conflicts of Interest in Deep Brain Stimulation Research and the Ethics of Transparency. *Journal of Clinical Ethics* 2010;21(2): 125-132.
77 Fins JJ, Schlaepfer TE, Nuttin B, Kubu CS, Galert T, Sturm V, Merkel R and Mayberg HS. Ethical Guidance for the Management of Conflicts of Interest for Researchers, Engineers and Clinicians engaged in the Development of Therapeutic Deep Brain Stimulation. *Journal of Neural Engineering*. 2011;8(3):033001. [Epub ahead of print] doi:10.1088/1741-2560/8/3/03301
78 Giacino J, Fins JJ, Machado A and Schiff ND. Central Thalamic Deep Brain Stimulation to Promote Recovery from Chronic Post-Traumatic Minimally Conscious State: Challenges and Opportunities. *Neuromodulation*. 2012;15(4):330349.
79 This ethical analysis is drawn in part from: Fins JJ, Justice, Clinical Research and the Minimally Conscious State. The President's Bioethics Commission. (By invitation.) New York, NY. May 18, 2011.
80 Thomas L. The Lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher. New York: The Viking Press, 1974.
81 Schiff ND and Posner JB. Another «Awakenings.» *Annals of Neurology* 2007; 62(1): 5-7.
82 Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neuroscience* 2010;33(1): 1-9.
83 Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, Sommet A, Slaoui T, Raboyeau G, Lemesle B, Puel M, Montastruc JL, Demonet JF, Cardebat D. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Annals of Neurology*. 2007;62(1):102-5.
84 Berube J, Fins J, Giacino J, Katz D, Langlois J, Whyte J and Zitnay GA. The Mohonk Report: A Report to Congress Improving Outcomes for Individuals with Disorders of Consciousness. Charlottesville, VA: National Brain Injury Research, Treatment & Training Foundation, 2006.

85 Fins JJ. Minds Apart: Severe Brain Injury. *Law and Neuroscience, Current Legal Issues* 2010; 13(ch18): 367-384, Freeman, M, editor. Oxford University Press.
86 Fins JJ. Mentes aparte: Daño cerebral grave, ciudadanía y derechos humanos. Translated by Pablo Rodriguez del Pozo. Ensayos de la Conferencia Bioetica de Valencia 2012. Siurana JC, editor. Barcelona: Editorial Comares, 2013.
87 Fins JJ and Hersh J. Solitary Advocates: The Severely Brain Injured and their Surrogates. Transforming Health Care from Below: Patients as Actors in U.S. Health Policy. Hoffman B, Tomes N, Schlessinger M and Grob R, editors. New Brunswick, N.J.: Rutgers University Press. 2011. pp. 21-42.
88 Fins JJ and Suppes A. Brain Injury and the Culture of Neglect: Musings on an Uncertain Future. The Body and the State. *Social Research: An International Quarterly* 2011;78(3): 731- 746.
89 Fins JJ. Disorders of Consciousness and Disordered Care: Families, Caregivers and Narratives of Necessity. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2013;94(10):1934-1939.
90 Fins JJ and Pohl BR. Guardianship and the Injured Brain: Representation and the Rights of Patients and Families. In, Finding Consciousness, Sinnott-Armstrong,W editor. New York: Oxford University Press, In Press (expected 2015).
91 Convención de las Naciones Unidas Sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad. Geneva: Naciones Unidas, 2006.
92 The Universal Declaration of Human Rights. United Nations, último accedido el 10 de diciembre 2014:http://www.un.org/en/documents/udhr/
93 Fins JJ. From Four Freedoms to Four Challenges. *Bioethics Forum*. The Hastings Center. February 8, 2008, último accedido el 10 de diciembre 2014: http://www.bioethicsforum.org/health-care-human-rights-Roosevelt.asp
94 McKeon R. The Philsophical Bases and Material Circumstances of the Rights of Man. *Ethics* 1948;58(3), Pt.1:180-187.
95 Esta secion esta basada de mi libro, citado como referencia numero 8.
96 Sen A. Well-being, agency and freedom: The Dewey lectures 1984. *The Journal of Philosophy* 1985;82(4); 169-221.
97 Sen A. Commodities and capabilities. New York: Oxford University Press, 1999.
98 Venkatapuram S. Health justice: an argument from the capabilities approach. Cambridge UK: Polity Press, 2011.
99 Fins JJ. A review of Health Justice by Sridhar Venkatapuram. Cambridge, UK: Polity Press, 2011. *JAMA* 2012; 307(19): 2106.
100 Sen A. Disability and justice. 2004 World Bank International Disability Conference. Washington, D.C.
101 Meeting of author with the Honorable Chai R, Feldblum, Commissioner, the Equal Opportunity Employment Commsion. EEOC Headquarters, Washington, D.C. 8 May 2013.
102 Americans With Disabilities Act of 1990, Pub. L. 101-336.26, 104 Stat (July 1990).
103 Feldblum CR. Antidiscrimination requirements of the ADA. In: Gostin LO and Beyer HA, editors. Implementing the Americans with Disabilities Act,

rights and responsibilities of all Americans. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Company, 1993: 35-54.
104 Shapiro JP. No Pity, People with Disabilities forging a New Civil Rights. New York: Three Rivers Press, 1994.
105 Federación Española de Daño Cerebral, último accedido el 10 de diciembre 2014: http://fedace.org

XXI SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE NOVIEMBRE DE 2014

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

JULIÁN CALLEJA Y CARLOS MARÍA CORTEZO. DOS FIGURAS CLAVES EN EL CENTENARIO DEL EDIFICIO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

JULIAN CALLEJA AND CARLOS MARÍA CORTEZO. TWO KEY FIGURES IN THE CENTENNIAL BUILDING THE ROYAL ACADEMY OF MEDICINE

Por el Ilmo. Sr. D. JAVIER SANZ SERRULLA

Académico Correspondiente

LA MEDICINA: MOTOR FUNDAMENTAL DE LA GENERACIÓN DEL 14

MEDICINE: THE MAIN ENGINE OF THE GENERATION OF 1914

Por el Prof. ANTONIO LÓPEZ VEGA

Profesor de Historia Contemporánea de la UCM

JULIÁN CALLEJA Y CARLOS MARÍA CORTEZO. DOS FIGURAS CLAVES EN EL CENTENARIO DEL EDIFICIO DE LA REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

JULIAN CALLEJA AND CARLOS MARÍA CORTEZO. TWO KEY FIGURES IN THE CENTENNIAL BUILDING THE ROYAL ACADEMY OF MEDICINE

Por el Ilmo. Sr. D. JAVIER SANZ SERRULLA

Académico Correspondiente

Resumen

En este año de 2014, en el que celebramos el I centenario del actual edificio de la RANM, recordamos la vida y la obra de dos de las figuras más principales, no sólo de la Academia sino también de la política española de la época: los doctores Julián Calleja y Carlos María Cortezo, cuya labor fue imprescindible para que dicho edificio se erigiera como sede definitiva.

Abstract

In this year of 2014 we celebrate the centenary of the current building RANM, and remember the life and work of two of the leading figures, not only from the Academy but also the Spanish politics of the time: the doctors Julian Calleja and Carlos María Cortezo, whose work was essential for the building was erected as a permanent seat.

INTRODUCCIÓN

La Real Academia Nacional de Medicina[1] ha dedicado la segunda mitad del presente año de 2014 a conmemorar el primer centenario de

[1] En lo sucesivo: RANM. Sobre la historia de la corporación, consultar principalmente: Granjel LS. *Historia de la Real Academia Nacional de Medicina*, Madrid, Real Academia

su actual sede[2], toda vez que la institución, con antigüedad desde 1733, anduvo errante y se domicilió en varios locales de Madrid hasta su definitivo acomodo en el lugar actual. Esta impagable labor fue obra continua del cuerpo académico, sin duda, pero es de justicia seleccionar de aquel paisaje con figuras a las, a mi juicio, más emblemáticas en esta labor, como intentaré demostrar, las de los doctores Julián Calleja y Carlos María Cortezo, a su vez entre las principales glorias médicas del inicio del siglo pasado. Académicos de número ambos, el segundo sucedió al primero como presidente de la Real Academia de Medicina.

Para abordar someramente tanto su importancia hoy hace un siglo como su trascendencia, nos vemos obligados a estructurar el conocimiento de su persona y de su obra en estos tres apartados: síntesis biográfica, comentario de su actividad médica especializada y, por último, actividad académica en esta Real Academia Nacional de Medicina. Ninguna otra cosa podemos hacer que compendiar en extremo tanto sus biografías como sus obras pues ambos, por su trascendencia científica, académica y política están sujetos a un tratamiento mucho más amplio que el que delimita una sesión académica al uso. Así, pues, nuestro propósito no debe tener otra pretensión que la de homenajear respetuosamente en estas fechas de celebración del primer centenario del edificio de la Academia a quienes, además de estar, significaron tanto para la institución.

JULIÁN CALLEJA SÁNCHEZ

I.- Síntesis biográfica[3]

Julián Calleja Sánchez nació el 1 de diciembre de 1836 en Madrid, en el seno de una familia modesta. Cursó los estudios médicos en la Fa-

---

Nacional de Medicina, 2010. Granjel LS. *La Academia Nacional de Medicina en la Segunda República (La Academia en san Sebastián)*. San Sebastián, Fondazioa Colegio Oficial de Médicos de Gipuzkoa, 2013.

[2] Cfr. la obra de Da Rocha Aranda O. *La Real Academia Nacional de Medicina. Historia de un edificio centenario,* Madrid, Real Academia Nacional de Medicina, 2014.

[3] Cfr.: Pulido A. *El Dr. Julián Calleja Sánchez.* El Anfiteatro Anatómico Español, 1, 209, 1875, págs. 214-215. García del Real E. *Historia de la Medicina en España,* Madrid, 1921, págs. 752-760. Matilla Gómez V. *Galería de presidentes de la Real Academia Nacional de Medicina*. Valencia, Instituto de España, 1982, págs. 147-158. Matilla Gómez V. *202 biografías académicas*. Madrid, Real Academia Nacional de Medicina, 1987, págs. 47-48. López Piñero JM et als. *Diccionario histórico de la ciencia moderna en España*, Barcelona, Ediciones Península, 1983, Vol. I. págs. 159-160.

cultad de Medicina de la Universidad Central, donde se licenció en 1857, un año después de que, con tan solo diecinueve de edad, hubiera logrado una plaza como ayudante de Anatomía, disciplina a la que estaría ligado durante el resto de sus días. Ya en 1858 obtuvo la borla de doctor y siguió colaborando en la cátedra madrileña de Anatomía bajo el magisterio de su titular, Dr. Vicente Asuero, de tal manera que hizo de esta parcela su leitmotiv médico, logrando la cátedra de la disciplina en la Universidad de Valladolid en 1862. En la ciudad castellana permaneció durante nueve años[4] pues en 1871, tras disputar los ejercicios con el célebre Aureliano Maestre de San Juan, se hizo con la cátedra de «Anatomía descriptiva y general» de la Facultad en la que se formara[5]. Desde este momento y hasta su jubilación ostentó esta titularidad, pero también alcanzó cargos universitarios como el Decanato, que desempeñó desde 1873 hasta el final de sus días y desde el cual sirvió a los intereses del centro con gran dedicación y generosidad, dotándolo del material necesario para la docencia y la investigación, como reconocería el propio Cajal, aumentando también el número de cátedras (Patología de los niños, Higiene superior, Técnica anatómica, Oftalmología, Otorrinolaringología, Dermatología y Sifilografía, Parasitología y la de Hidrología) y creando los departamentos de Hidroterapia, Electroterapia, Radioterapia y Radioscopia. Todo ello fue posible, sin duda, por su posición como Senador[6], que lo fue por la Universidad de Zaragoza desde el 2 de septiembre de 1881, a la que benefició también de manera importante[7], cargo que mantuvo durante veintidós años, por diez veces consecutivas, siendo elegido a partir de 1903 Senador vitalicio[8] en reconocimiento a su labor en el Senado. Desde 1882 fue miembro del Consejo de Instrucción Pública[9], y ostentó el cargo

[4] Cfr. Sierra S. La obra del Dr. Calleja y Sánchez en la Facultad de Medicina de Valladolid. En: Colegio de Médicos de Madrid. *Velada en honor del Dr. Calleja celebrada el día 13 de abril de 1914,* Madrid, Imprenta de Prudencio Pérez de Velasco, 1914, págs. 11-14.

[5] Poco después se creó la cátedra de Histología normal y patológica que ganó con gran solvencia Maestre. En dicha creación tuvo mucho que ver el propio Calleja.

[6] Buscar en la web del Senado www.senado.es el *Expediente personal del senador D. Julián Calleja y Sánchez por la universidad de Zaragoza y vitalicio*. (Signatura HIS-0083-01.)

[7] Cfr. Serrada F. Calleja, representante de la Universidad de Zaragoza. En Colegio de Médicos de Madrid. *Velada en honor…* págs. 15-20.

[8] *Gaceta de Madrid,* 11 de mayo de 1903, pág. 531. Por Real Decreto.

[9] Ídem., 9 de agosto de 1882, pág. 464. (Nombramiento del 4 de agosto.)

de Director General de Instrucción Pública entre 1885[10] y 1887[11]. Más de la mitad de su vida fue Vocal del Real Consejo de Sanidad, ocupando la vicepresidencia en 1894[12]. Creó los colegios oficiales de médicos y fue elegido por aclamación presidente del de Madrid en 1893 y lo fue hasta 1907[13]. Igualmente fue elegido miembro de número de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales en 1887 y tomó posesión en 1892[14], llegando a ocupar el cargo de tesorero de la corporación.

A las 16 h. del 13 de marzo de 1913 fallecía en su domicilio madrileño el primer Conde de Calleja, no obstante había ingresado en la nobleza española a raíz de la creación por R. D. de Alfonso XIII de dicho condado, el 16 de enero del año anterior[15].

II.- El anatomista

Calleja no es en absoluto un caso de profesor universitario consagrado a la enseñanza y menos todavía a la investigación. Por el contrario, fue un hombre muy absorbido por los cargos tanto universitarios como políticos. Otra cosa muy distinta es que desde los mismos actuara de modo beneficioso para el nivel de su disciplina, en el país y más especialmente en la Facultad de Medicina de Madrid[16]. Quien así opina es José María López Piñero en uno de los notables artículos que se han dedicado a la obra anatómica

[10] Ídem. 11 de diciembre de 1885, pág. 831. (Nombramiento del 10 de diciembre).

[11] Ídem. 17 de diciembre de 1887, pág. 757. Presentó la dimisión por incompatibilidad del cargo con el de Senador y le fue admitida.

[12] Ídem., 15 de diciembre de 1894, pág. 901. (Nombramiento del 14 de diciembre.)

[13] Cfr. Albarracín Teulón A. *Historia del Colegio de Médicos de Madrid,* Madrid, ICOMEM, 2000. Ver también *Discursos leídos el día 22 de abril de 1894, en la solemne inauguración del Colegio de Médicos de Madrid, por el presidente Excmº. Sr. Dr. D. Julián Calleja y por el Secretario General Sr. Dr. D. José Pando y Valle.* Madrid, Impr. y libr. De Nicolás Moya, 1894. A la Asociación *Colegio de Médicos de Madrid* se le concedía el carácter de «Corporación al servicio de los interés generales» el 27 de diciembre de 1893.

[14] Leyó el discurso reglamentario titulado *Necesidad de proteger los estudios antropológicos en España.*

[15] *Gaceta de Madrid,* 17 de enero de 1912, pág. 133. Así dice el Real Decreto: *Deseando dar una señalada muestra de Mi Real aprecio á D. Julián Calleja y Sánchez, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Central, que cumple en este año el quincuagésimo de su meritoria y fecunda labor profesional… Se hace merced de Título del Reino, con la denominación de Conde de Calleja, á favor de D. Julián Calleja Sánchez…* Calleja se jubilaría como catedrático el 10 de octubre siguiente (*Gaceta de Madrid,* 11 de octubre de 1912, pág. 285.

[16] *La contribución de las «generaciones intermedias» al saber anatómico de la España del Siglo XIX.* Asclepio, XXIII, 1971, págs. 95-130.

publicada de Calleja, sin duda por el interés que despertó en sus autores la calidad de la misma.

Todavía nos proporcionará este autor una visión algo más detallada en el siguiente párrafo: *Como científico, su papel es bien claro dentro de la anatomía española del siglo XIX. En una primera etapa (que terminó en 1877) Calleja fue el autor del tratado que había posibilitado la labor de Fourquet. Aprovechó, por tanto, una de las pocas oportunidades que hubo en nuestro siglo XIX para redactar una obra que no se redujera a una mera traducción o arreglo de libros extranjeros. Que Calleja lo dejara inacabado habla suficientemente de la orientación de su segunda etapa, iniciada aproximadamente con sus nombramientos de decano y de senador. Su contribución quedó reducida a la publicación de sucesivas ediciones de un compendio escolar, de amplia difusión en nuestro ambiente universitario, construido a base de materiales extraídos del tratado inacabado y de la adaptación de obras similares extranjeras, con inclusión ocasional de datos e ideas de algunos morfólogos españoles que habían sabido permanecer más fieles a su dedicación científica. Nuestra atención tiene, por tanto, que dirigirse a estas dos obras suyas –el tratado incompleto y el compendio–, ya que el resto de su producción carece casi absolutamente de interés*[17].

Dicho lo cual, no nos queda ahora sino referenciar siquiera sumariamente estos libros, remitiendo para un análisis y una valoración crítica más completa a los trabajos del propio López Piñero, de Murillo[18] y de Arquiola[19].

1.- El «Tratado de Anatomía»

Lejos de la Corte, Calleja estuvo centrado en el estudio de la disciplina que mayor interés despertó en su época estudiantil bajo el magisterio de Fourquet, la anatomía humana. Diseña un plan que constará de siete volúmenes: el primero, de «prolegómenos», introducirá sobradamente a la especialización de cada una de las siguientes áreas: osteología, miología, angiología, neurología, estequiología y aponeurología.

---

[17] Ídem.

[18] «*Biografía*» *de dos famosas obras de la Anatomía española del siglo XIX*. Archivo Iberoamericano de Historia de la Medicina y Antropología Médica, XIV, 1962, págs. 243-352.

[19] *Julián Calleja, defensor de la antropología física*. Dynamis, Vol. 5-6, 1985-86, págs. 231-244.

El titulado «Prolegómenos de Anatomía humana[20]», de casi trescientas páginas, vio la luz en 1869. Le siguieron los de «Estequiología», al año siguiente, «Miología», en 1872, y el de «Angiología», en 1877, fecha en la que se inicia su carrera política.

2.- «El compendio»

En 1872 editó en Valladolid un volumen, en forma de resumen escolar, de título bien elocuente: *Compendio del segundo curso de Anatomía humana, conforme a la práctica establecida en la Facultad de Medicina de Madrid. Apuntes de esplacnología…* que es un adelanto de los tomos del *Tratado*, todavía en proyecto. Y tal proyecto se quedó en eso mismo, toda vez que seis años después, en 1878, abandonando la magna obra que parecía ser ese *Tratado,* editó ese resumen con este título: *Nuevo compendio de Anatomía descriptiva y general*[21], si bien dicho compendio suma más de mil trescientas páginas aunque, de nuevo con López-Piñero, el contenido de la nueva obra es *en sus nueve décimas partes, puro resumen o reimpresión de lo escrito por él anteriormente*[22].

Tres nuevas ediciones siguieron a esta. La de 1886-1888 coincide con la reforma de la enseñanza anatómica española promovida por el propio Calleja desde su cargo de director general de Instrucción Pública[23], que fue enriquecida con un excelente apartado de «Embriología», de más de cien páginas, a cargo de Federico Olóriz. En 1897 apareció la tercera con el título de *Compendio de Anatomía descriptiva y de embriología humanas*, y aunque no aparece su nombre, está muy presente, de nuevo con la embriología y también con sus estudios sobre el «Índice cefálico[24]» y, como recuerda López Piñero, ahora la presencia de las ideas de Cajal es bien palpable. Una última vino a publicarse en 1901, constituyendo casi una reedición de la anterior.

No obstante la anterior tasación de la obra de Calleja por López Piñero, quizá sea más justo en esta apreciación, al final del mismo estudio: *Al fallar la condición indispensable de la dedicación a su actividad científica, le faltó primero continuidad para desarrollar la tradición que heredaba…*

---

[20] Imprenta y Librería Nacional y Extranjera de Hijos de Rodríguez.
[21] Madrid, Imprenta de Fontanet, 1878.
[22] López Piñero JM. Ídem., pág. 125.
[23] Ídem.
[24] Págs. 567-570.

su Tratado *y después su* Compendio *fueron, con notable diferencia, las mejores exposiciones sistemáticas de la anatomía descriptiva redactadas por un autor español durante la segunda mitad del siglo XIX. Los mejores morfólogos de su generación y de la llamada «de sabios» no acometieron una empresa semejante… a la obra de Calleja sólo pueden oponerse las traducciones al castellano de obras extranjeras…*[25]

III.- El Académico

Antes de que cumpliera los 40 años de edad, el 2 de enero de 1876, tomó posesión como Académico de número de la RANM con el discurso titulado *Los lazos que unen al espíritu con el cerebro*[26]*,* fue contestado por Rafael Martínez Molina y se le impuso la medalla nº 39.

Tras el fallecimiento del doctor José Calvo y Martín en fecha 8 de febrero de 1904, se produciría la reglamentaria elección a la presidencia de la Academia, de tal manera que con fecha del 15 de abril siguiente resultó elegido con 22 votos frente a los 6 del que había sido vicepresidente, Gabriel de la Puerta. A partir de entonces y hasta el día de su fallecimiento, ocupó dicho cargo siendo reelegido en 1906, 1908, 1910 y 1912, prácticamente con el voto unánime de los académicos.

Leyó la sesión inaugural del curso 1891, *Juicios y actos que se refieren a la enseñanza médica y a la práctica profesional,* y contestó a los discursos de ingreso de los académicos Francisco Javier De Castro y Pérez, José de Letamendi y Manjarrés, Manuel Alonso Sañudo, Ramón Jiménez García, Antonio Fernández-Chacón Moreno, Enrique Isla y Bolumburu, Luis Guedea Calvo (estos tres últimos en 1908), José Grinda y Forner y Eugenio Piñerúa Álvarez, así como el célebre de Santiago Ramón y Cajal en la Real Academia de Ciencias Exactas, cuando ingresara el sabio español en 1897. Calleja fue un comprometido académico y un tenaz presidente, apareciendo constantemente en los libros de actas, en papeles y en legajos, a pie de obra, firmando dictámenes, emprendiendo iniciativas propias o en grupo y, también, dictando sentencia sobre su materia.

[25] López Piñero JM. Ídem., pág. 130. Se refiere a las obras de Testut y de Poirier.
[26] Madrid, 1876. 40 págs.

CARLOS MARÍA CORTEZO Y PRIETO DE ORCHE

I.- Síntesis biográfica[27]

Carlos María Cortezo nació el 1 de abril de 1850 en Madrid. Estudió la primera enseñanza en el Colegio de San José y la segunda en el Instituto de San Isidro, que termina a los 16 años para ingresar a continuación en la Facultad de Medicina de la Universidad Central y licenciarse el 31 de mayo de 1870, doctorándose el 18 de diciembre siguiente con la tesis *La influencia de las bebidas alcohólicas en la Patología y la Terapéutica.* En 1873 oposita a las plazas de médico de guardia de la Beneficencia General del Estado, en el Hospital de la Princesa y obtiene el nº 1, y pasa por todos los grados hasta obtener la dirección del centro y el decanato de la Beneficencia. Se midió también en las oposiciones a cátedras universitarias y logró la de Fisiología en la Universidad de Granada[28], a la cual renunció por no querer abandonar la capital y siguió en tareas docentes en la Facultad madrileña junto al Profesor Gómez Ocaña, a quien suplió tras su fallecimiento hasta finales de curso. Tuvo una activa presencia en el periodismo médico de la época, especialmente en *La Revista Médico-Quirúrgica* y en *El Siglo Médico*, que dirigió muchos años con los también académicos Matías Nieto Serrano y Ángel Pulido, siendo absorbido por esta labor de tal manera que renunció al Servicio de su

[27] Acerca de la biografía de Cortezo conviene consultar: Apunte para una biobibliografía del doctor don Carlos María Cortezo, *El Siglo Médico,* 92, 1933, págs. 219-240. Gimeno Cabañas A. Homenaje de la Academia Española de la Lengua a Don Carlos María Cortezo, *El Siglo Médico,* 92, 1933, págs. 510-513. Álvarez Sierra J. *Doctor Cortezo.* Madrid, Editora Nacional, 1945. Sampelayo JH. *Carlos María Cortezo. Señor de la medicina y de las letras,* Madrid, Instituto de Estudios Madrileños, 1974. Pastor Baeza M. *Figuras madrileñas: D. Carlos Mª Cortezo.* Villajoyosa, 1975. Matilla Gómez V. *Galería de presidentes de la Real Academia Nacional de Medicina*, Valencia, Instituto de España, 1982, págs. 159-175. Matilla Gómez V. *202 biografías académicas,* Madrid, Real Academia Nacional de Medicina, 1987, págs. 79-80. López Piñero JM et als., *Diccionario histórico…*, págs. 260-262. Schoendorff Ortega J. *El Doctor Carlos María Cortezo y su obra (1850-1933),* Madrid, 1988 (tesis doctoral.) Díaz-Rubio M. *100 médicos españoles del siglo XX,* Madrid, You & Us, 2000, págs. 54-55. Rodríguez Ocaña E. Carlos María Cortezo Prieto (1850-1933) y el tifus exantemático: un descubrimiento inexistente. En: Campos R, Montiel L, Huertas R. *Medicina, Ideología e Historia en España (Siglos XVI. XXI),* Madrid, CSIC, 2007, págs. 125-134. Gutiérrez Galdó J. *Real Academia de Medicina y Cirugía de Granada. Académicos numerarios que fueron,* vol. II, Madrid, Díaz de Santos S.A., 2003, págs. 133-136.

[28] Cfr. Biblioteca de la RANM. Cortezo Prieto CM. *Programa razonado de un curso de Fisiología humana presentado al tribunal de oposiciones de la misma asignatura en la Universidad de Granada,* manuscrito, 1879. (186 págs.).

hospital por considerarlos incompatibles en el tiempo. Igualmente tuvo una participación política de primer orden. Fue elegido Diputado nacional en 1891 por el distrito leonés de Sahagún, en elecciones posteriores lo fue por Puenteareas (Pontevedra) y Bande (Orense), en 1903 accedió a la vicepresidencia del Congreso[29]. Dos años después fue elegido Senador por la misma provincia y, en 1906, Senador vitalicio[30]. Ostentó también la presidencia del Consejo de Estado, cargo para el que fue nombrado el 9 de marzo de 1925[31]. A primeros de abril de 1905, con motivo del conflicto escolar agudizado especialmente en Valencia, Raimundo Fernández Villaverde le pidió accediese a la cartera de Instrucción Pública, sustituyendo a Juan de la Cierva, pero se mantuvo tan solo de abril a junio[32] pues este mes cayó el Gabinete Villaverde, si bien tuvo tiempo para resolver el conflicto para cuya solución había sido propuesto. Asimismo, en lo más cercano a su profesión, alcanzó la presidencia del Consejo de Instrucción Pública, de Sanidad, y del Consejo de Protección a la Infancia. Cortezo tuvo graves problemas de salud oculares, durante sus visitas a Berlín era visitado por su amigo Prof. Krupmann, quien le practicó una iridectomía preparatoria de la extracción del cristalino izquierdo, que no pudo efectuar a causa de la guerra por lo cual se operó en Madrid, pero el resultado fue malo y perdió el ojo, lo cual le desanimó para operarse del ojo izquierdo, quedando ciego con el tiempo, sin embargo con ayuda de fieles amanuenses mantuvo la actividad periodística.

Fue asimismo elegido, por unanimidad, Académico de número de la Real Academia Española, en la que ingresó el domingo 9 de junio de 1918[33].

En posesión de un sinnúmero de condecoraciones nacionales e internacionales, entre las que destacamos el «Toisón de oro[34]», Cortezo falle-

[29] Cfr. www.congreso.es donde constan los datos de las elecciones en las que participó.

[30] Cfr. www.senado.es donde constan los datos de su expediente. Código de referencia ES.28079.HIS-0129-01.

[31] *Gaceta de Madrid,* 10 de marzo de 1925, pág. 1215. Sería cesado el 22 de abril de 1931 (*Gaceta de Madrid,* 23 de abril de 1931, pág. 279) y jubilado el 10 de julio siguiente (*Gaceta de Madrid,* 12 de julio de 1931, pág. 345.)

[32] Ídem., 9 de abril de 1905, pág. 113. Como tal estaría hasta el 23 de junio siguiente.

[33] El título de su discurso fue: *¿Porqué siendo la Medicina una noble aspiración al bienestar humano, al remedio del dolor y a la prolongación de la vida, la literatura y el arte, se han encarnizado en satirizarla?*

[34] Por Real Decreto de 5 de febrero de 1931. V. *Gaceta de Madrid,* 28 de febrero de 1931, pág. 1153.

ció en su domicilio madrileño el 24 de agosto de 1933 a las tres y media de la tarde.

II.- El salubrista

Cortezo merece ser considerado uno de los más importantes médicos dedicados a la higiene pública en la medicina española contemporánea. En 1878 fundó, junto a Francisco Méndez Álvaro, la Sociedad Española de Higiene. Desde 1892 hasta 1900 asistió como representante español a cinco conferencias sanitarias internacionales. Ya en 1892, S.M. El Rey da las gracias por Real Orden, y a Ramón Capdevila, por la redacción de las «Instrucciones sanitarias contra el cólera[35].»

Fue Director General de Sanidad en dos breves etapas, la primera entre 1899 –cuando queda restablecida dicha dirección, suprimida en 1892[36]- y 1900[37]; y la segunda entre 1902 y 1903, dándose el caso de que él mismo propuso dicha supresión, transformándola en las Inspecciones Generales de Sanidad Exterior e Interior. Durante la primera se enfrentó a la amenaza de peste que se presentó en Oporto reactivando la figura del «inspector de epidemias», concedió un nuevo reglamento a la sanidad exterior y otorgó la dirección del reorganizado Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología –que se convertiría en Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII- a Santiago Ramón y Cajal[38]. Durante el segundo preparó la Instrucción General de Sanidad, la *pieza legal definitiva para modernizar la sanidad*[39].

Con motivo de la peste bubónica de Oporto de 1899 se le encomendó desplazarse a la ciudad portuguesa a fin de que no fuera puerta de entrada para la península y para Europa y cumplió su cometido. Como también en 1903, a raíz de la epidemia de tifus exantemático que se inició en el Asilo de la Montaña, coordinando como responsable gubernamental

---

[35] *Gaceta de Madrid,* 22 de septiembre de 1892, pág. 1025. «de acuerdo con lo prevenido en la Real orden de 10 de Agosto último.» Ambos doctores eran Consejeros de Sanidad.

[36] *Ídem.,* 17 de agosto de 1899, pág. 611. (Por Real decreto de 15 de agosto.)

[37] *Ídem.,* 7 de enero de 1900, pág. 77. (Por Real decreto de 5 de enero.) Fue sucedido por Francisco Cortejarena.

[38] Su admiración por nuestro Premio Nobel queda patente en el excelente libro que le dedicó: *Cajal. Su personalidad, su obra, su escuela,* Madrid, Imprenta del sucesor de Enrique Teodoro, 1922.

[39] Cfr. el excelente trabajo de Rodríguez Ocaña E. *Op. cit.,* pág. 127.

los servicios de Diputación, Gobierno Civil y Ayuntamiento, trasladando a los pobres al Hospital para enfermos de viruela del Cerro del Pimiento y destruyendo el Asilo y donde tuvo la intuición de que el agente transmisor era el piojo, manteniendo la teoría en la Conferencia Internacional de París en 1903. Sin embargo, estudios recientes como el de Rodríguez Ocaña ponen muy en duda la originalidad de la intuición de Cortezo, alabada por sus coetáneos[40].

También fue autor, además de múltiples artículos sobre la materia[41] recogidos en la prensa médica y de dos textos notables: *Estudio acerca del cólera morbo asiático seguido de algunas instrucciones familiares* (Madrid, Imprenta de Enrique Teodoro, 1884) y otro de 395 páginas: *Desinfección y desinfectantes* (Madrid, Establecimiento tipográfico de E. Teodoro, 1911), dejando algunas otras obras inconclusas.

III.- El académico

Cortezo tomó posesión del sillón nº 15 de la RANM el 8 de noviembre de 1891, sucediendo a D. Mariano Benavente González, con el discurso *La influencia de la bacteriología en la terapéutica,* y fue contestado por su gran amigo y colaborador en el periodismo médico Dr. Ángel Pulido.

Vacante la presidencia de la Academia por fallecimiento del Dr. Calleja, fue elegido su presidente el 21 de diciembre de 1914[42], y asimismo fue reelegido en su cargo durante los bienios siguientes: 1916, 1918, 1920, 1922, 1924 y 1926, renunciando en 1928 por considerar el periodo de su mandato suficientemente largo. Sin embargo, el Pleno de la Academia acordó nombrarle Presidente de Honor, en la misma sesión en que se hizo lo propio con don Santiago Ramón y Cajal.

---

[40] Rodríguez Ocaña E (*Op. cit.* pág. 129), dice taxativamente: *En mi opinión, la adjudicación a Cortezo de la prioridad en relación con la transmisión del tifus es una presunción infundada, que no sostienen las fuentes de 1903, ni la voz de Cortezo, ni la práctica sanitaria española anterior a 1910.*

[41] Cabe citar, singularmente, el que apareció en *El Siglo Médico* titulado *Las curas clorógenas*, anticipo de lo que fue después el llamado método de Carrel-Dakin para el tratamiento de las heridas por los hipocloritos.

[42] Refiere Matilla Gómez V. *Galería de presidentes…* págs. 168-169, que con motivo de esta designación como presidente de la Academia *fue objeto de un grandioso homenaje nacional, con un banquete de gala en el Palace Hotel, que tuvo lugar el 31 de enero de 1915. Se recibieron adhesiones en número incontable y asistieron las más destacadas figuras de las Ciencias, del Arte y de la Política. Ofreció el homenaje el Dr. Cajal y junto a Cortezo se sentaron en la mesa presidencial… El Presidente del Gobierno…*

Contestó a los discursos de ingreso de los académicos Francisco Huertas, César Juarros, Ricardo Pérez y Valdés y José Ustáriz y Escribano. Creó la *Biblioteca clásica de la medicina española,* organizó el régimen interno de la institución y dejó concluso, como recuerda Matilla, el índice completo de la biblioteca.

La Academia, definitivamente en Arrieta, 10

Apenas hubo tomado Calleja posesión de la presidencia de la Academia, tuvo lugar un acto, en 29 mayo de 1904, en la entonces su sede en el palacio de Oñate, al comienzo de la calle Mayor. En él, S.M. Alfonso XIII escucha estas palabras del vicepresidente, Gabriel de la Puerta, en la que se conocería en adelante como «Sesión Regia»: *la Academia disfruta, como en su origen, de iguales prerrogativas y distinciones que las demás Corporaciones de su clase; pero no tiene casa propia como sus hermanas, y esperamos, con la protección de V.M., que al fin tendrá edificio adecuado y de su propiedad, donde pueda ampliar y desarrollar mejor sus tareas científicas*[43]. A buen seguro, el monarca era sabedor de esta súplica del cuerpo académico por lo que en el mismo acto dio contestación esperanzadora que como tal se tomó: *Recibid por tantos motivos, juntamente con mis plácemes, el testimonio de admiración y respeto, y tened por seguro que no olvidaré vuestra justificada demanda, que mi Gobierno atenderá lo antes posible, para que esta Real Academia tenga residencia propia como todas sus hermanas*[44].

La influencia de don Alfonso fue esencial para que apenas una década después lo que ni siquiera era proyecto sino súplica fuera ya realidad. Cuando en marzo de 1914, prácticamente rematado el edificio, se presenta al público, la prensa sintetiza perfectamente el compromiso del monarca y la labor de Calleja y Cortezo. Así, en *La Ilustración Española* se puede leer: *La construcción del edificio se debe a iniciativas de S.M. el rey D. Alfonso XIII, que en la sesión del 29 de mayo de 1904 se condolió de que esta Corporación no tuviera residencia propia como todas sus similares; iniciativas que la Real Academia acogió con el natural beneplácito, y que ha realizado merced al apoyo y decidida protección que prestó al asunto*

[43] Da Rocha Aranda O. *Op. cit.*, pág. 101. No obstante, Julián Calleja se encontraba ausente ese día.

[44] Ídem., pág. 102.

el Dr. Cortezo, siendo Ministro de Instrucción Pública, secundado eficazmente por D. Julián Calleja, de grata memoria entre los médicos de la Villa y Corte[45].

La influencia de Cortezo fue decisiva durante su paso por el Ministerio de Instrucción Pública, que activó la tramitación del expediente y la concesión de los créditos necesarios, como recuerda también *La Correspondencia de España*[46], y es muy razonable la aseveración de Da Rocha Aranda cuando dice que *También es probable que a Cortezo, como responsable del Ministerio del que dependía administrativamente la Academia de Medicina, se debiera la elección del solar, propiedad del Estado, sobre la que se edificaría la nueva casa*[47], este solar en el que había estado instalada entre 1826 y 1895 la Biblioteca Nacional. La ratificación de la cesión del solar se hizo oficial el 11 de mayo de 1905 –el Académico Cortezo era ahora Ministro de Instrucción Pública–. Los pasos siguientes son bien conocidos a través del libro que acaba de editar la Real Academia de Medicina. Por fin, el 26 de junio de 1914 tuvo lugar la primera sesión en la nueva sede a la que acudieron treinta académicos. Calleja, presidente durante los nueve años anteriores, ya no era de este mundo pero sí su sucesor, pidiendo el Dr. Pulido que su retrato luciese en esta Academia, cuestión que se concretó el 14 de julio siguiente: *como modesto homenaje a los grandes servicios prestados oportunamente por dicho Sr. cuando fue Ministro de Instrucción Pública y Bellas Artes, para la construcción del nuevo edificio*[48], aprobándose el acta anterior.

Las vidas de Calleja y Cortezo guardaron un fiel paralelismo. Los dos fueron médicos de prestigio, singularmente en sus especialidades respectivas de anatomía e higiene pública, pero también gozaron de una numerosa clientela en sus consultas privadas. Tuvieron un compromiso político del que se beneficiaron sus compañeros médicos y aun la medicina toda. Dicho paralelismo fue, sin duda, más próximo en su actividad en esta institución. Académicos de número, presidentes de la corporación y, en definitiva, emprendedores y ejecutores de la obra que condujo a la instalación de la Academia en la sede que un siglo después permanece como entonces. Por ello, no haber rendido siquiera este mínimo homenaje sustentado en la notabilidad de su obra y de su esfuerzo, hubiera

[45] Ídem.
[46] Ídem.
[47] Ídem.
[48] Ídem. pág. 128. Dicho retrato, firmado por Servando Carrillo, está instalado en el «Salón Amarillo».

sido una imperdonable descortesía como son las que vienen del descuido, el silencio o el olvido.

INTERVENCIONES

Prof. Rodríguez Rodríguez

La gran intervención del prof. D. Javier Sanz Serrulla sobre los presidentes coetáneos a la edificación de la sede de la Real Academia Nacional de Medicina, merece un verdadero elogio, aunque sólo fuera, que no lo es sólo así, por la magnífica síntesis que ha desarrollado sobre Calleja y sobre Cortezo.

La intervención del profesor Gracía concluye preguntando sobre dos aspectos siempre definidos de Calleja: «cacique» y antítesis anatomista de D. Santiago Ramón y Cajal.

Jose L. Fresquet del Instituto de Historia de la Ciencia y documentación del CSIC de Valencia escribe de Calleja: «se convirtió con el tiempo en un verdadero «cacique»…».

Sobre ello quiero mencionar un rasgo, pues hace más de 60 años tuve referencias en Valladolid de Julián Calleja, en donde fue catedrático de anatomía. Había obtenido la cátedra de Granada, más su traslado inmediato le situó durante nueve años consecutivos en Valladolid, antes de Madrid.

Cuando yo estudiaba en Valaldolid, D. Miguel Guirao, recién incorporado a la cátedra, me nombró jefe de cabecera de dirección de anatomía. Al indicarme las funciones del nombramiento, indicó si conocía otros apellidos propios, además de Rodríguez Rodríguez. Los siguientes son Calleja del Caño. Por Calleja, como el anatómico puede ser jefe, pero cuidado, también puede ser un gran cuentista. ¿Tu realmente qué quieres ser? Perplejo conteste: Editor de cuentos creo que no, quiero ser un buen médico.

Desde luego que D. Julián Calleja tuvo sobresalientes méritos anatómicos. Referenciamos dos no reseñados: en 1886 cambia la denominación de su tratado, Introduciendo la embriología. Y por otra parte con Federico Oloriz y como continuador de Furquet y de Sappey: la Antropología física, según Arquiola.

Un aspecto que creo que avala la exigente actividad, que en todo momento presentó, y le hacía ser cacique, es entre otros un hecho que su-

cedió en Paris en 1900. La celebración del cambio de siglo y la estela del IV Centenario del «descubrimiento» del Nuevo Mundo con la Exposición Internacional de París, conducen a que se celebren en ese año 120 Congresos Internacionales, en la capital de Francia. Al XIII Congreso Internacional de Medicina acuden, al menos, 1000 congresistas hispanoparlantes, y entre ellos el Decano de Medicina de la Facultad de Madrid, Julián Calleja.

Dos oftalmólogos, Juan Santos Fernández, natural de Cuba, y el también español Menacho Peirón, deciden convocarlos a los mil participantes en el Anfiteatro Pequeño de la Facultad de Medicina de Paris, para crear una asociación médica, hispanoamericana. Se encarga en la misma que sea Julián Calleja, quien redacte los estatutos. Al día siguiente, se aprueban los reglamentos, y se decide que la 1ª Asamblea de la Unión Médica Hispano Americana se celebre, a los tres años en Madrid con motivo de la celebración del XIV Congreso Internacional de Medicina. El presidente será el profesor D. Julián Calleja.

Otras anécdotas similares podríamos aducir para esa actividad presidencialista o decisoria que caracterizó la actividad del Dr. Calleja a la que se suma o no, a esa interpretación que se ha definido caciquil y de la que igualmente deseo escuchar la opinión del Dr. Sanz Serrulla al que de nuevo le transmito mi felicitación.

Prof. Rey Calero

Muchas gracias por la excelente síntesis que nos ha expuesto sobre las figuras de Calleja y Cortezo, tan decisivas en nuestra RANM. La obra de Cortezo es fundamental en la organización de la Salud Pública de su tiempo, desde donde arranca un sistema de evidente interés. Tiene que afrontar una epidemia de Cólera, se ha dicho que» *el Cólera es el maestro de la Salud Pública de todos los tiempos*». Los ingleses habían visto que el agua contaminada mantenía el Cólera, había que optar por el agua limpia, así se procede ante una gran cuantía de procesos infecciosos de via oral-fecal, como Tifoideas , paratíficas, disentería etc, había que optar por la purificación de las aguas. También era necesario un Hospital para enfermedades infecciosas donde se pudieran aislar y tratar. Se denomina Hospital del Rey.

Las vacunas tienen un auge desde los estudios de E. Jenner 1796 contra la viruela , que introduc Piguillen en Puigcerdá en 1800, y el Instituto

Pasteur, que en la finca de Garches , donación de Eugenia de Montijo, mantienen los caballos para seroterapia. Se crea el Instituto Alfonso XIII para obtención de vacunas y sueros.

Ante una epidemia de Tifus exaantemático, Cortezo observa con gran intuición, que cuando los enfermos se llevan al hospital, se les lava, despoja de sus ropas que se queman, o se tratan enérgicamente para desinfectarlas y acabar con los piojos, el contagio cesa. Así pues el vector estaba allí y lo considera en la Revista de la que es redactor y editor. Los franceses confirman «*Le typhus exanthematique s´arrete a la porte de l´Hospital*», atribuyen a Nicolle este descubrimiento.

Cortezo ,nombrado Ministro de Instrucción Pública, se interesa por plantar los pilares adecuados para una integración social a través de la Educación, y base de la equidad, había que formar en la búsqueda de la *verdad*, de la *libertad,* propiciando el liberalismo, la *autoridad y la memoria*. Así pues desde esta memoria que nos evoca la Historia que nos ha narrado, es importante tener este gesto de admiración y gratitud por la grandiosa obra de los que nos han precedido. Muchas gracias.

LA MEDICINA: MOTOR FUNDAMENTAL DE LA GENERACIÓN DEL 14

MEDICINE: THE MAIN ENGINE OF THE GENERATION OF 1914

Por el Prof. ANTONIO LÓPEZ VEGA

Profesor de Historia Contemporánea de la UCM

Resumen

En el presente texto se muestra cómo la *generación del 14* fue un grupo conformado, fundamentalmente, por personas vinculadas al mundo científico en el amplio sentido del término —desde las ciencias físicas o experimentales, a las biológicas y sanitarias y las humanísticas, jurídicas o sociales—. Esta generación transformó el panorama de la investigación en España en el primer tercio del siglo XX. En ese proceso, se muestra cómo la medicina jugó un papel esencial. También se estudia cómo en el ámbito de esta disciplina, además de en esa función investigadora, se asistió entonces al impulso definitivo de la medicina como preocupación nacional en el ámbito asistencial.

Abstract

This text shows how the so-called generation of 1914 was mostly made of people from the scientific world, in the broadest sense of the term —from Physics and other experimental sciences to Biology, Medicine, the Humanities, Law and the Social Sciences. In the first third of the 20th century, this generation radically transformed the panorama of scientific research in Spain. In this process, physicians played an essential role. Spanish Medicine did not only become a productive experimental field, it also made of medical care a subject of national concern.

«Hay generaciones que pasan por la vida sin dejar huella colectiva; acaso con nombres eminentes, pero de acción aislada e individual. Otras,

en cambio, sin previo acuerdo, actúan como tal comunidad cronológica, independientemente de la acción personal de sus prohombres.

Esta generación nuestra, que comprende a los hombres que terminaron sus estudios entre 1905 y 1910, poco más o menos, pertenece a la segunda categoría. A ella se debe un golpe de timón que puso definitivamente la nave de la ciencia española proa al universo. En cierto modo puede, pues, compararse a la generación del 98 de nuestra literatura.

Generaciones ambas de crisis, de renovación universal irreprimible, y por esto, generaciones en el fondo doloridas; porque hemos visto claro el porvenir y no nos ha sido dado todavía el lograrlo»

Gregorio Marañón, 1927[1]

Ciencia fue, en efecto, la palabra clave para la *generación del 14*. Aquellos hombres y mujeres desarrollaron una actividad en el ámbito científico que, de hecho, fue la pieza clave que puso en marcha el periodo de mayor modernización al que se había asistido hasta entonces en la historia de España[2].

Con todo, y antes de analizar el proyecto de la *generación del 14* española, merece un comentario la pauta *generacional* empleada habitualmente para clasificar a científicos e intelectuales. Ya en el siglo XIX, pensadores como el liberal John Stuart Mill o el fundador el positivismo Auguste Compte vieron las generaciones como la «fuerza que movía el progreso histórico», por usar las palabras del segundo. Fue Dilthey quien distinguió a las generaciones a partir de su experiencia histórica. Y de él fue de quien bebió Ortega para formular en 1923 en *La idea de las generaciones,* su percepción de las mismas. Para el filósofo, cada una de ellas tenía una especial *sensibilidad vital* para confrontar la circunstancia que le tocaba vivir. En su obra *En torno a Galileo,* ya comenzados los años treinta, matizaba aquella primera intuición y establecía una caracterización de las generaciones más historicista que biologicista o psicologista,

[1] G. Marañón, «Una generación y un hombre», prólogo a S. Pascual, *Supuraciones renales,* La Medicina Íbera, Madrid, 1927 (*Obras Completas,* Vol. I, Espasa Calpe, Madrid, 1966, p. 45).

[2] Ese «asombroso despertar cultural», expresión del E. R. Curtius, ha sido objeto de atención preferente por parte de los estudiosos desde el trabajo ya clásico de J-C. Mainer, *La Edad de Plata (1902-1939): ensayo de interpretación de un proceso cultural,* Cátedra, Madrid, 1981. Entre otros, son esenciales como visión general los trabajos de P. Laín Entralgo, Entralgo (Coord.), *La Edad de Plata de la Cultura Española (1898-1936)*, Vols. XXXIX (* y **), Historia de España Ramón Menéndez Pidal – José María Jover Zamora, Espasa-Calpe, Madrid, 1993 y 1994.

basándose en la distinción entre contemporáneos y coetáneos. Para él, la sucesión generacional ocurría cada quince años. De manera que las generaciones contemporáneas enfrentaban cada acontecimiento histórico de manera diferente y diferenciada, y todas ellas, conjuntamente, contribuían a conformar el destino de sus sociedades[3]. Aún así, conviene advertir que el concepto de *generaciones* cada vez se encuentra más cuestionado —a pesar de su utilidad para establecer criterios y ciertos cánones— pues, más allá de la coincidencia cronológica, los estudiosos perciben cómo es muy complicado establecer homogeneidades de cierta entidad entre las personas que forman parte de una *generación*[4].

Partiendo de esta base, ¿cuál fue el acontecimiento histórico que supuso el despertar de la *generación del 14*? Tal y como señaló hace tiempo ya Vicente Cacho Viu, aquel grupo generacional realizó su primer aprendizaje patriótico con ocasión del *Desastre del 98* cuando la pérdida de los últimos territorios ultramarinos del Imperio español (Cuba, Puerto Rico, Filipinas) dio lugar a una crisis de la conciencia nacional[5]. Nació entonces la que conocemos como *Generación del 98*, compuesta fundamentalmente por literatos y artistas como Valle-Inclán, Unamuno, Ignacio Zuloaga, Benavente, Baroja, Maeztu, los hermanos Machado, o Azorín que fue quien bautizó a este grupo generacional tal y como ha pasado a la historia —tomando prestado de Ortega el concepto—[6]. Se abrió entonces una reflexión sobre el «alma de España». Nacía una de las grandes polémicas entre intelectuales del siglo XX en nuestro país: comenzaba la discusión sobre «España como problema»[7]. Para aquellos mayores de nuestros protagonistas, para superar la gravísima crisis histórica que el

[3] J. Ortega y Gasset, *La idea de las generaciones* en *El Tema de nuestro tiempo* (*Obras Completas,* Vol. III, Taurus, Madrid, 2005, p. 561 y ss; la versión final de *En torno a Galileo* es del año 1947 —*Obras Completas,* Vol. VI, Taurus, Madrid, 2006, pp. 371 y ss—.

[4] En las últimas décadas se han presentado propuestas metodológicas que contemplan el estudio de instituciones culturales, de itinerarios intelectuales, de estructuras y *redes* de sociabilidad como herramienta que completa el análisis generacional. En este sentido, destaca la historiografía francesa de la mano de autores como Christophe Charle o J-F. Sirinelli o Michel Winock.

[5] V. Cacho Viu, *Los intelectuales y la política. Perfil público de Ortega y Gasset,* Biblioteca Nueva, Madrid, 2000 y *Repensar el 98,* Biblioteca Nueva, Madrid, 1997.

[6] La bibliografía para la generación del 98 es inundatoria desde los trabajos iniciales de C. Blanco Aguinaga, P. Laín Entralgo o D. L. Shaw. Más tarde, llegaron las obras de J. L. Abellán o V. Cacho Viu. Otros autores se han fijado en cuestiones concretas o biografías de este grupo. Aquí la enumeración sería inabarcable, destaquemos los trabajos de P. Cerezo Galán, J. Juaristi o E. I. Fox.

[7] Una visión actualizada sobre las diferentes posturas ante esa polémica se encuentra en S. Juliá, *Historias de las dos Españas,* Taurus, Madrid, 2004.

país afrontaba, España debía repensar su significación en la historia a partir de su esencia castellana. Castilla era así, austera y guerrera (tal como reflejaría el *Cid* de Menéndez Pidal), idealizante y quijotesca (como se puede ver en los textos de Unamuno y Azorín sobre Don Quijote), realista y mística (*El Greco* de Manuel B. Cossío); la Castilla de hidalgos, clérigos, capitanes, teólogos (Azorín), o de paisajes desolados y fríos, tristes y nobles, yermos campos y ciudades decrépitas (como mostraron los *Campos de Castilla* de Antonio Machado)[8].

Poco después llegaría la *generación del 14,* cuyo nacimiento suele situarse en los meses que transcurrieron entre el homenaje que se rindió a Azorín en Aranjuez el 29 de octubre de 1913 y la presentación de la Liga de Educación Política en su primer y único acto: la resonante conferencia «Vieja y nueva política» que José Ortega y Gasset dictó en el Teatro de la Comedia de Madrid el 23 de marzo de 1914. Juan Marichal, recalcó cómo esta fue la primera generación en la historia de España que no está compuesta por hombres vinculados, únicamente, al mundo de las letras sino que son científicos en el amplio sentido del término[9]. Y en ello radica parte de la complejidad de estudiar este grupo pues, para poder precisar su legado histórico hay que tener un cierto conocimiento del estado de las letras y las ciencias en aquel entonces (lo que la diferencia de las generaciones del 98 y del 27 que al ser, fundamentalmente, literaria —la primera— y estética —la segunda— son más fácilmente aprehensibles por los especialistas). Entre un largo etcétera difícil de especificar, podemos incluir en esta generación a los filósofos, José Ortega y Gasset, Eugenio D'Ors o García Morente; los médicos Gregorio Marañón, Gustavo Pittaluga, Gonzalo Rodríguez Lafora, Teófilo Hernando, Augusto Pi i Sunyer o Juan Negrín; los matemáticos Julio Rey Pastor o Esteban Terradas; el físico Blas Cabrera; el químico Enrique Moles; el ingeniero Leonardo Torres Quevedo; los historiadores Américo Castro y Claudio Sánchez Albornoz, los literatos Ramón Pérez de Ayala, Ramón Gómez de la Serna, Salvador de Madariaga, Federico de Onís, Fernando Vela o el poeta Juan Ramón Jiménez; los músicos Manuel de Falla, Ernesto y Rodolfo Halffter; el pedagogo Lorenzo Luzuriaga —que acuñó el término *generación del 14* en la revista *Realidad* en 1947—; los pintores y esculto-

[8] Imágenes tomadas de la visión global del período que Juan Pablo Fusi ofrece en *Un siglo de España. La cultura,* Marcial Pons, Madrid, 1999.

[9] J. Marichal, «La generación de los intelectuales y la política (1909-1914)» en *La crisis de fin de siglo: ideología y literatura,* Ariel, Barcelona, 1947, p. 27

res Josep Maria Sert, Sebastián Miranda o Daniel Vázquez Díaz; los políticos Manuel Azaña, Julián Besteiro, Fernando de los Ríos, Luis Jiménez de Asúa; o los toreros como Juan Belmonte o *Joselito*[10].

¿Dónde encontraron Ortega y Gasset, Marañón y su grupo la solución al problema de España? Tal y como señaló el propio Ortega en la conclusión de su conferencia en la sociedad bilbaína de «El Sitio», el 12 de marzo de 1910: «la palabra regeneración no vino sola a la conciencia española: apenas se comienza a hablar de regeneración se empieza a hablar de europeización. Uniendo fuertemente ambas palabras D. Joaquín Costa labró para siempre el escudo de aquellas esperanzas peninsulares […] Regeneración es inseparable de europeización, por eso apenas se sintió la emoción reconstructiva, la angustia, la vergüenza y el anhelo, se pensó la idea europeizadora. Regeneración es el deseo; europeización es el medio de satisfacerlo. Verdaderamente se vio claro desde un principio que España era el problema y Europa la solución»[11]. ¿Y qué significaba Europa para la *generación del 14*? Como dijimos al principio, ante todo y sobre todo, ciencia, pero también, universidad, educación, cultura, democracia, competencia, modernidad.

Así, para España, aquella generación asomó a la modernidad a las más variadas ramas del saber científico experimental —medicina y ciencias afines, ingeniería, física, química, matemáticas, etc.—. Aquel grupo, implantó en nuestro país estas disciplinas científicas, importando las técnicas y métodos de investigación más avanzados[12]. ¿Cómo lo hicieron? La investigación de Santiago Ramón y Cajal —hombre de la generación anterior— en el ámbito de la histología y neurociencias, supuso un aldabonazo —por usar la expresión de Ortega— en esta ambición pues, digámoslo ya, la medicina iba a jugar en todo ese proceso modernizador

[10] Para una aproximación a la *generación del 14* en toda su amplitud cf. A. López Vega (ed.), *La generación del 14. Ciencia y modernidad,* Biblioteca Nacional de España, Madrid, 2014. Desde una perspectiva más próxima al liderazgo orteguiano, cf. M. Menéndez Alzamora, *La generación del 14. Una aventura intelectual,* Siglo XXI, Madrid, 2006.

[11] J. Ortega y Gasset, «La pedagogía social como programa político». Conferencia leída en la Sociedad «El Sitio», de Bilbao, el 12 de marzo de 1910, recogida en «La herencia viva de Costa», *Obras Completas,* Vol. I, Taurus, Madrid, 2004, pp. 401-404, cita p. 404.

[12] Desde el clásico estudio de R. Wohl, *The Generation of 1914,* Cambridge (Massachussets), 1979, se han multiplicado los trabajos sobre la *generación del 14* en los diferentes países europeos. Con ocasión del centenario de la Guerra están apareciendo nuevas monografías y *dossieres* en revistas especializadas que actualizan nuestro conocimiento sobre este momento de la intelectualidad española y europea. En este sentido una buena síntesis para el caso francés, español e italiano, lo encontramos en la revista *Ayer,* 91, 2013 (3).

un papel esencial[13]. Así Cajal, tras el recibir el premio Nobel de Medicina en 1906, impulsó la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas creada en 1907[14]. Esta institución envió cerca de dos mil pensionados fuera de España para trabajar en los principales centros y con las personalidades más destacadas de la ciencia internacional. Entre ellos, claro, la propia escuela de Cajal (Pío del Río-Hortega, Achúcarro, Tello, Fernando de Castro o Lorente del No, entre otros), otros médicos, como Gonzalo R. Lafora o Juan Negrín, así como la inmensa mayoría de los científicos de la *generación del 14*.

A su regreso, muchos de ellos pusieron en marcha investigaciones que alcanzaron relieve internacional aportando aire fresco al empobrecido panorama científico y educativo español en lugares como el Laboratorio de Investigaciones Físicas, Laboratorio de Investigaciones Biológicas, Laboratorio de Química Fisiológica, Laboratorio de Fisiología y Anatomía de los Centros Nerviosos, Laboratorio de Química General, Laboratorio de Fisiología General, Laboratorio de Serología y Bacteriología, Laboratorio de Histología Normal, Patológica e Histológica o el Museo Nacional de Ciencias Naturales, algunos ubicados en la Residencia de Estudiantes en el entorno de la Colina de los Chopos de Madrid. Esta se creó en 1910 como un centro de la Junta siguiendo el modelo de la Institución Libre de Enseñanza, auspiciada por Giner de los Ríos en 1876. La Residencia buscaba la formación integral de los residentes. Además de ofrecer un alojamiento a los estudiantes de provincias, trataba de proporcionar todo aquello de lo que adolecía la Universidad española como laboratorios bien equipados, medios técnicos o atención individualizada.

Esa ambición de regeneración también llegó entonces de la mano del feminismo al universo de la mujer. Quizá la máxima expresión de ello fueron las mejoras educativas que comenzaron a contemplar la necesidad de dotar de oportunidades a la mujer. El gobierno, con el apoyo de personas también vinculadas al institucionismo liberal, buscó actualizar los programas impartidos en las escuelas, así como abrir a ambos sexos

[13] Para una aproximación a Ramón y Cajal y su escuela lo fundamental son los diferentes trabajos que José María López Piñero le ha dedicado. También puede verse, A. Moreno González (ed.), *Santiago Ramón y Cajal. Trabajo, saberes y arte en la investigación científica,* Serie Humanidades Médicas, Fundación Tejerina, Madrid, 2013.

[14] Una visión de conjunto actualizada sobre la Junta para Ampliación de Estudios se puede encontrar en J. M. Sánchez Ron y A. Lafuente, *El Laboratorio de España. La Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas 1907-1939,* Residencia de Estudiantes, Madrid, 2007.

todos los niveles educativos. Así, en 1910, desapareció la norma que obligaba a las jóvenes a contar con permiso escrito del rector para matricularse en la universidad. De manera casi simultánea, se abrieron dos centros de enseñanza superior que resultarían decisivos para la educación femenina: la Escuela Superior del Magisterio (1909), y la Residencia de Señoritas (1915); grupo femenino de la Residencia de Estudiantes que dirigiría la pedagoga María de Maeztu. Por el ideario que la inspiraba, por su carácter laico, por los estudios que cursaban las residentes, mayoritariamente universitarias, y por la tipología y extracción social de éstas, la Residencia de Señoritas constituyó un espacio excepcional en la España de la época. Sofía Casanova, Carmen de Burgos, María Lejárraga, Clara Campoamor o Margarita Nelken, son sólo algunos de los nombres sobresalientes que protagonizaron aquella hora.

De ambas instituciones, de la Residencia de Estudiantes y la Residencia de Señoritas, partieron muchas publicaciones y tertulias que se celebraron en su entorno. Un aspecto fundamental de esta ambición fue la obra de traducción al castellano que muchos de los miembros de la *generación del 14* llevaron a cabo[15]. Quizá, la empresa que mejor representa dicha aspiración fue la *Revista de Occidente* impulsada por Ortega y Gasset y que ya en su primer número, en 1923, explicaba en sus *Propósitos* que «quisiera ponerse al servicio de ese estado de espíritu característico de nuestra época. Por esta razón, ni es un repertorio meramente literario ni ceñudamente científico. De espaldas a toda política, ya que la política no aspira nunca a entender las cosas, procurará esta revista ir presentando a sus lectores el panorama esencial de la vida europea y americana». Y así, tanto en su publicación periódica, como en la editorial o en publicaciones hermanadas a este espíritu, aparecieron no sólo textos originales de la inmensa mayoría de los miembros de esta generación, sino también traducciones de científicos —otra vez en el amplio sentido del término— que entonces estaban caracterizando su tiempo en sus diferentes disciplinas como, por ejemplo, Sigmund Freud, *Obras Completas* (comienza a traducirse en 1911 y sería, de hecho, la primera lengua a la que se tradujo

[15] Para una visión amplia de la Residencia de Estudiantes y la Residencia de Señoritas, cf. M. Sáenz de Calzada, *La Residencia de Estudiantes. Los residentes,* Residencia de Estudiantes, Madrid, 2011; A. Ribagorda, *El coro de Babel. Las actividades culturales de la Residencia de Estudiantes,* Residencia de Estudiantes, Madrid, 2011; I. Pérez-Villanueva, *La Residencia de Estudiantes. Grupo universitario y de señoritas de Madrid, 1910-1936,* MEC, Madrid, 2000; C. de Zulueta y A. Moreno, *Ni convento ni college. La Residencia de Señoritas*, Residencia de Estudiantes, Madrid, 1993.

la obra del psiquiatra moravo), Ivan Pavlov, *Los reflejos condicionados* (1922), Hermann Weyl y su obra *Qué es la materia* (1925), Hans Driesch, *La teoría de la relatividad y la filosofía* (1927), Carl G. Jung, *Lo inconsciente* (1927), Edmund Husserl y sus *Investigaciones I* (1929), Johan Huizinga con *El otoño de la Edad Media* (1930) o Hans Reichenbach con *Átomo y cósmos* (1931), entre otros muchos[16]. La amistad que entablaron con muchos de ellos durante su viaje de ampliación de estudios hizo que, en los años veinte y treinta, muchos de los científicos internacionales más relevantes visitaran España e impartieran conferencias (como Albert Einstein, Le Corbusier, Paul Valéry, Chesterton, Marinetti, John M. Keynes, Maurice Brogle, Arthur Eddintong, Hugo Obermaier o Marie Curie Marie Curie quien visitó en tres ocasiones Madrid —la primera en abril de 1919 para asistir al Congreso Nacional de Medicina; la segunda en 1931, invitada por la nueva República española; y la tercera fue para participar en una reunión sobre el porvenir de la cultura, celebrada en la Residencia de Estudiantes en mayo de 1933—).

En ese escenario, la medicina fue determinante para poner en marcha ese despertar científico de excepcional trascendencia que tuvo lugar en España a comienzos del siglo XX. El ya citado Santiago Ramón y Cajal, y algunos contemporáneos suyos —como Alejandro San Martín, Luis Simarro, Ramón Turró, Carlos M. Cortezo, Federico Olóriz o Juan Madinaveitia—, conformaron la conocida como generación de 1880, antecedente directo de la *generación del 14* que aquí nos ocupa y que en medicina tendría entre sus representantes, además de a la escuela cajaliana, a Gregorio Marañón, Teófilo Hernando, Gustavo Pittaluga, Gonzalo Rodríguez Lafora, Antonio Ruiz Falcó, Augusto Pi i Sunyer, José Goyanes, Luis Urrutia, Luis Calandre, Sánchez Covisa, Barraquer, Salvador Pascual, Roberto Novoa Santos, o Juan Negrín, entre otros. Así, la investigación de Cajal (quien había puesto las bases de la teoría neuronal de la neurociencia moderna dando inicio, junto a Simarro y Achúcarro, a la escuela española de neurobiología) funcionó como catalizador, a partir del cual se asistió al desarrollo de otras disciplinas médicas como la fisiología, la hematología clínica, la pediatría, la cirugía, la medicina interna o la endocrinología. El instrumento institucional a través del cual cambiaría el escenario investigador de España fue la Junta para Ampliación

[16] E. López Campillo, *La Revista de Occidente y la formación de minorías, 1923-1936,* Taurus, Madrid, 1972, pp. 255 y ss. (en anejo publicaciones sobre la editorial Revista de Occidente).

de Estudios, como se ha señalado. Pues bien, de los, aproximadamente dos mil de becarios que hubo hasta la Guerra Civil, en torno a 350 fueron médicos. La medicina fue, así, embrión y fundamento de la modernidad española. A partir de entonces, el auge de la especialización médica y quirúrgica fue definitivo e irreversible en España.

Cajal fue para los médicos de la *generación del 14*, el espejo en el que reflejarse, el referente científico investigador por excelencia. Y fueron los laboratorios y la investigación que se impulsaron en la Residencia de Estudiantes, como se ha dicho, (Química Fisiológica, Serología, Bacteriología, Histología Normal y Patológica, entre otros), el núcleo fundamental a partir del cual se desarrolló la investigación médica en España en el primer tercio del siglo XX. Si Nicolás Achúcarro se ocupó del Laboratorio de histopatología del sistema nervioso —en el que trabajó, entre otros, Luis Calandre— que pasó a ser una sección del Instituto de Investigaciones Biológicas dirigido por el propio Cajal, Juan Negrín se ocupó del de Fisiología General —laboratorio en el que empezó su labor investigadora el posteriormente premio Nobel, Severo Ochoa—.

Con todo, aquel momento de esplendor médico no se circunscribió en exclusiva a la Residencia de Estudiantes y sus laboratorios, Augusto Pi i Sunyer, por ejemplo, se convirtió en el corazón del Instituto de Fisiología de Barcelona. Gregorio Marañón, por su parte, desde el Hospital Provincial de Madrid, puso en marcha la disciplina de la endocrinología en España donde su descripción del síndrome pluriglandular, sus trabajos sobre insuficiencia suprarrenal, fisiopatología tiroideа, hipofisaria e hipotalámica, su concepto de edad crítica, sus aportaciones acerca de la emoción y los estados prediabéticos, el síndrome A-B-D, entre otras, le valieron reconocimiento internacional. Encontramos buen reflejo de esa aspiración de renovación de la disciplina médica en la fecunda colaboración que el propio Marañón estableció con Teófilo Hernando, médico al que le unió una fraternal amistad a lo largo de toda su vida. Ambos pusieron en marcha el *Manual de Medicina Interna* (1916), primer tratado de estas características elaborado, exclusivamente, por autores españoles. En ella buscaban abordar la totalidad de las disciplinas médicas, de modo riguroso y acorde al estado de la cuestión. La labor era hercúlea. Los diferentes capítulos de aquel *Manual* contaban con una extensa y actualizada bibliografía lo que es buena muestra del afán internacionalizador de aquella generación médica. En su primer volumen participaron algunos de los mejores especialistas del momento como Achúcarro, Azúa, Bellido, Cañizo, Carrión, Covisa, Gil Casares, Llorente, Madinavei-

tia, Novoa Santos, Pi i Sunyer, Rodríguez Lafora, Tello y Ruiz Falcó. La ambiciosa iniciativa fue acogida con entusiasmo por sus colegas. Pittaluga, por ejemplo, les escribió en febrero de 1915 que aquella era «una obra que nos honrará a todos; y que se debe sin embargo a la iniciativa y al talento con que Vdes. han sabido llevarla a cabo»[17]. Lamentablemente, el segundo volumen resultó frustrado como consecuencia de que algunos colaboradores se retrasaron en la entrega de los capítulos. Sin embargo, sí se publicó, en 1920, un tercer tomo —en el que Marañón abordó el tratamiento de las enfermedades de las glándulas de secreción interna en tanto que los demás apartados se referían a las enfermedades de la sangre, la nutrición, las infecciosas y parasitarias, la avitaminosis y el cáncer—. Tal y como recordaría décadas más tarde Pedro Laín Entralgo, el *Hernando-Marañón* se erigiría, desde entonces, en un referente de la medicina española durante décadas.

Pero hay otra faceta en la que la medicina fue esencial. Para aquellos médicos, la investigación junto a la atención sociosanitaria y la implicación de los poderes públicos en ambas, estaban íntimamente relacionadas con la aspiración por una mayor justicia social que caracterizó el social-liberalismo de aquella hora. En esta aspiración fue fundamental el ya citado Marañón que, en 1918, se convenció de que para lograr una mejora sustancial en el ámbito asistencial, debían implicarse en ella los responsables políticos. El horror al que asistió con motivo de la mal denominada *gripe española* cuando fue comisionado por el Gobierno español —junto a Pittaluga y Ruiz Falcó— para estudiar posibles soluciones a la pandemia, junto a su propia experiencia clínica, le llevaron a dar un paso más[18]. Con ideas que le llegaban de su propia experiencia y de la atención con que seguía los discursos de Pablo Iglesias desde hacía una década, comenzó entonces a publicar artículos sociopolíticos en las páginas de *El Liberal* —diario vinculado a la familia de su mujer, Dolores Moya— en los que reclamaba a los poderes públicos la necesidad improrrogable de impulsar una mejora higiénica y sanitaria —artículos que, en su mayoría, aparecerían en 1920 y 1921—. Marañón solicitaba, que la sanidad fuese una cuestión, sobre todo, de Estado. Como sentenciaba

[17] Carta conservada en el Archivo Marañón de la Fundación José Ortega y Gasset –Gregorio Marañón. Signatura 6-106.

[18] El resultado de su viaje se puede encontrar en G. Marañón; G. Pittaluga; A. Ruiz Falcó, «Informe sobre el actual estado sanitario de Francia y su identidad con la epidemia gripal en España», *El Siglo Médico,* Madrid, 1918, pp. 916-921. El informe estaba fechado en París en octubre de 1918.

en mayo de 1920 en un artículo titulado «El problema de los hospitales», aquel era un problema de justicia social, en la que el Estado debía «organizar la defensa del hombre enfermo y mísero»[19].

Quizás los acontecimientos que mejor reflejan esa preocupación de Marañón fueron, en primer lugar, el impulso de la construcción del Hospital de Enfermedades Infecciosas —o del Rey, según el momento histórico, en la actualidad Hospital Carlos III— y, en segundo lugar, su celebérrimo viaje a Las Hurdes con Alfonso XIII en junio de 1922. Aquella expedición a una de las zonas de mayor marginalidad de España, permitió poner en marcha acciones terapéuticas que paliaron el hipotiroidismo congénito y endémico (bocio, cretinismo) de su población[20]. Con todo, aunque este viaje marcó un hito fundamental en la vida del doctor Marañón —plasmando su compromiso, como intelectual y como español con el devenir de su país—, ha de comprenderse el mismo, sobre todo, como un viaje referencial para su generación. Si querían convertir España en variable europea, la situación de aquella región simbolizaba exactamente todo lo contrario. De esta forma, por decirlo enfáticamente, la *generación del 14* en su ámbito médico, investigador y asistencial, convirtió la medicina, en una preocupación nacional.

De esta forma, los logros de la *generación del 14* se manifestaron en todo su esplendor en las empresas científicas y culturales que pusieron en marcha en los años veinte y treinta como reflejaría, en el ámbito médico, el Hospital de Enfermedades Infecciosas ya citado, inaugurado en 1925, entre otros muchos ejemplos. En ese contexto, haciendo valer su prestigio socioprofesional, los miembros de la *generación del 14* adoptaron un compromiso público para con sus conciudadanos que coincidió con la quiebra del sistema parlamentario liberal, con la *era de las dictaduras,* tal y como la denominó el historiador francés Élie Halévy, y que

[19] Esta preocupación reflejada en esos artículos fue ya observada por P. Laín Entralgo, *Gregorio Marañón. Vida, obra y persona,* Espasa-Calpe, Madrid, 1969, pp. 36-38. El artículo concreto de Marañón se puede encontrar en «El problema de los hospitales», *El Liberal,* Madrid, 5 de noviembre de 1920 (*Obras Completas,* Vol. IV, Espasa Calpe, Madrid, 1966, pp. 39-40).

[20] Diferentes autores se han fijado en el acontecer de aquel periplo en *Viaje a Las Hurdes. El manuscrito de Gregorio Marañón y las fotografías de la visita de Alfonso XIII,* El País Aguilar y Fundación Gregorio Marañón, Madrid, 1993. Para un estudio pormenorizado de esta cuestión en Marañón, cf. A. López Vega, «La cuestión sociosanitaria en Marañón en el contexto de la lucha contra las enfermedades infecciosas» en *Asclepio. Revista de Historia de la Medicina y de la Ciencia,* vol. 63, nº 2, CSIC, julio-diciembre 2011, pp. 477-506.

tuvo su ideal común en las ideas reformistas, en aquel social-liberalismo al que se acaba de hacer referencia —y en el que se puede encontrar uno de los orígenes del Estado de bienestar que cuajaría en la segunda mitad del siglo XX—, que iluminaron el final de la monarquía Alfonsina y la llegada de la II República[21].

La paulatina radicalización política a la que asistió España entonces ha hecho que los historiadores centren su atención, fundamentalmente, en los giros dramáticos que entonces tomó la vida pública española. Sin embargo, conviene no perder de vista que fue aquella *generación del 14* la que asumió el poder en 1931 y que su «proyecto de vida en común» para España, por tomar la definición de nación de Ortega, estribaba, sobre todo, en la regeneración del Estado español desde aquella ambición europeizadora que se invocaba al inicio de estas páginas. De esta manera, para los hombres del 14 la regeneración nacional llegaría a través de la educación y la ciencia. Por eso, se ha señalado que la II República fue, ante todo, un «Estado Cultural», en expresión de Juan Pablo Fusi, en cuyas Cortes iniciales había 64 profesores y catedráticos y 47 escritores y periodistas; en cuya vida cotidiana los principales intelectuales tenían un excepcional ascendiente en el vida política y, de hecho, como es bien sabido, muchos de ellos fueron nombrados embajadores; en la que los presupuestos de educación aumentaron un 50% anualmente entre 1931 y 1933, cuando se crearon 10.000 escuelas y se promovieron 7.000 nuevos maestros; en la que fraguaron iniciativas como la de las Misiones pedagógicas (mayo 1931) que buscaban extender los niveles básicos de educación más allá de las ciudades, o *La Barraca* de Federico García Lorca que llevó el Teatro Clásico español al mundo rural; o, un Estado, en fin, que impulsó actos e instituciones que marcarían el devenir histórico del país como la Feria del Libro que se celebró por vez primera en mayo de 1933 o la Universidad Internacional de Santander, cuyo primer rector fue Menéndez Pidal, donde los estudiantes, además de escuchar conferencias, podrían tratar durante algunos días a intelectuales y científicos[22].

La Guerra Civil puso fin a la II República y al proyecto modernizador de la *generación del 14*. Durante el franquismo, sus miembros siguieron los más dispares destinos y trayectorias, bien en el exilio, o bien regresando a España y manteniéndose discretamente al margen de la nueva

[21] Cf. A. López Vega, *Gregorio Marañón. Radiografía de un liberal,* Taurus, Madrid, 2011.

[22] J. P. Fusi, *Un siglo de España. La cultura,* op. cit, p. 88.

realidad política. Cada uno a su manera, contribuyeron a entretejer los fundamentos de la reconciliación nacional que emergería en 1975. Aunque en términos biográficos su vida fue un fracaso, en términos generacionales supuso la historia de un éxito pues, en buena medida, su proyecto reformista generacional estuvo presente en la sociedad española y los constituyentes de 1978 y ha inspirado el proyecto nacional de España que emergió entonces: concordia nacional, España integrada en Europa, consolidación del Estado de Bienestar, reconocimiento de la diversidad española etc. Este proyecto, de entonces a hoy, nos ha legado el periodo de mayor prosperidad de nuestra historia. Ahora, cuando parece que debemos proceder a una revisión del mismo, conviene no olvidar que entonces se logró desterrar ese fatalismo histórico que parecía enterrado y que, en los últimos tiempos, ha amenazado con resucitar. Para poder construir el futuro, es necesario el recuerdo de pasado y un proyecto de vida en común —otra vez la idea de nación de Ortega— del que España debería salir fortalecida y no debilitada. Este es, en definitiva, el tema de nuestro tiempo.

INTERVENCIONES

Prof. González de Posada

Con el recuerdo de nuestro encuentro reciente en la Fundación Ortega-Marañón, en la ocasión de presentar el libro *Manual de Psicohistoria* de nuestro compañero el Prof. Alonso-Fernández, deseo, en primer lugar, felicitar al Dr. López Vega por su extensa e intensa conferencia sobre la *generación del 14*.

Junto a la felicitación por el preciso panorama descrito, conviene hacer unas breves anotaciones.

1. La que denominamos '*generación del 14*' tiene, a mi juicio, un trasfondo intelectual muy claro: la revolución que se produce en la física, y con ésta en todo el pensamiento, como consecuencia de las teorías de la relatividad de Einstein. Ciencia, sobre todo física, y filosofía constituirán los ingredientes culturales primordiales de la misma.

2. Lo más singular de ella, también a mi juicio, es el valor que debe concedérsele al Laboratorio de Investigaciones Físicas que dirigió Blas Cabrera. La que denominamos «Escuela de Cabrera», integrada principalmente por D. Blas, Ángel del Campo, Enrique Moles y Julio Palacios,

constituyó lo más singular de la época. En ellos, Física y Química, se cumplió de manera singular la transición española que destacó el citado maestro Laín Entralgo, como paso del «hablar de ciencia» (que se había hecho allende nuestras fronteras) al «hacer ciencia» (dentro del país). La presencia europea de este grupo físico-químico, único en la España de la época, supondría que la Fundación Rockefeller, en su decisión de contribuir al desarrollo de la ciencia española, girara desde su idea de conceder su patrocinio al campo de la medicina a hacerlo al de Cabrera. Así nacería el Instituto Nacional de Física y Química (el edificio «Rockefeller», modelo de centro de investigación durante la República y base del posterior Consejo Superior de Investigaciones Científicas).

3. El creciente prestigio de la Física en España se vería también recompensado por la visita de Einstein en 1923. Blas Cabrera escribiría *Teoría de la Relatividad* y Ortega *El sentido histórico de la teoría de Einstein*, breve ensayo que se uniría desde entonces como apéndice a *El tema de nuestro tiempo*. Será en este contexto en el que nazca la *Revista de Occidente* en la que, con alguna frecuencia, colaboraría el citado Cabrera, que en su pasado viaje a la República Argentina había desarrollado algunas conferencias de naturaleza prioritariamente filosófica.

El conferenciante ha manifestado, con razón, la ausencia bibliográfica de obras de los componentes de esta escuela y de biografías sobre los citados. Y esto es sorprendente y tristemente cierto. No menos de una treintena de libros hemos escrito sobre ellos, entre reediciones de sus obras, biografías, catálogos de exposiciones y reflexiones generales, aparte de multitud de comunicaciones en Congresos y artículos en revistas. Pero, sin ninguna duda, somos conscientes de que la abundante bibliografía existente ha estado acompañada por una ridícula difusión, problema que debe superarse.

PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE

Muchísimas gracias a los dos conferenciantes. La Sesión de hoy la hemos dedicado a la historia institucional, los médicos sabemos que la memoria personal constituye la viga maestra, mejor, la columna vertebral de nuestra personalidad y cuando aquella se pierde esta se disuelve. A las instituciones les pasa lo mismo, su memoria se almacena no en circuitos neuronales sino en archivos, papeles muchas veces dispersos y que conviene reagrupar porque gracias a este esfuerzo las sustituciones

constituyen y fortalecen su espíritu y eso les permite mirar hacia adelante no tanto para adaptarse al futuro sino también para conformarlo proactivamente y con protagonismo.

Muchas gracias, se levanta la Sesión.

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO ACADÉMICO

DÍA 9 DE DICIEMBRE DE 2014

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

EL SISTEMA SANITARIO DE ESPAÑA Y SU FUTURO

Por D. JULIÁN GARCÍA VARGAS

Ex Ministro de Sanidad

EL SISTEMA SANITARIO DE ESPAÑA Y SU FUTURO

Por D. Julián García Vargas

Ex Ministro de Sanidad

Sr. Presidente, Srs. Académicos, Srs. Doctores, amigos.

Agradezco sinceramente la invitación del Sr. Presidente de esta Real Academia, el Profesor Poch, para dirigirme a uds. en esta sesión de clausura del ciclo de conferencias del curso 2014. Es un honor que estimo profundamente.

Si tengo algo que aportar al análisis de nuestro Sistema Sanitario es resultado de la experiencia. De la obtenida en más de cuatro años que estuve al frente del Ministerio de Sanidad y del seguimiento atento del sector desde entonces y de la formación y experiencia conseguida en el M.º de Hacienda como economista e inspector de finanzas del Estado.

Ahora que España está sujeta a un «Programa de Estabilidad» como miembro de la UE, que la obliga a recuperar los equilibrios financieros, especialmente el déficit fiscal, es inevitable analizar lo que ocurre en el sector sanitario teniendo muy en cuenta ese marco , que es muy condicionante.

Nuestro sector sanitario vive una época atribulada. Ha experimentado una reducción importante en el gasto sanitario público y, por primera vez desde la puesta en marcha del SNS en 1986, está siendo obligado a cumplir estrictamente con el presupuesto. Este cumplimiento no debería suponer ningún problema, pero uds. saben que año tras año, en diferente proporción y con situaciones políticas distintas, nuestro sistema público incurría en «desviaciones» presupuestarias que recurrentemente se resolvían con «saneamientos», es decir, con financiación adicional.

No culpemos en exceso al SNS, porque incluso con esa financiación extraordinaria, nuestro sistema sanitario no ha sido costoso en términos comparativos, a pesar de la gran generosidad de sus prestaciones. No soy

partidario de repetir la frase autocomplaciente de que tenemos «uno de los sistemas mejores del mundo», tan utilizado por los políticos en activo (muchos de los cuales se resisten a aplicar reformas que lo harían más eficiente y aun mejor) pero es cierto que es muy bueno y constituye un activo público esencial de todos los españoles. Por eso no hay que permitir que se deteriore.

Sabemos que hay que aplicar reformas y hay una coincidencia general sobre su alcance entre los principales actores del sistema, pero no se encuentra el momento para iniciarlas. Sabemos que debemos gestionarlo mejor, pero no nos ponemos de acuerdo sobre las medidas concretas para comenzar ese proceso. En la práctica, la política sanitaria está afectada por tópicos, lugares comunes y no poca demagogia, además de la natural confluencia de intereses profesionales, económicos y políticos contrapuestos.

Analicemos la situación de agobio actual. Todos uds conocen perfectamente las cifras y cuadros que la OCDE publica anualmente con indicadores de **gasto sanitario** desglosado de los treinta y cuatro paí- ses incluidos en esa organización. España no queda nada mal en la serie histórica. En gasto sobre el PIB, en gasto por persona, en gasto sanitario sobre el total de gasto público, estamos en la media o por algo por encima, en cifras similares a Italia, Suecia o Reino Unido. Presentamos una peculiaridad: nuestro gasto privado es superior a la media de la UE-15 y por encima de países con SNS, como Suecia y Reino Unido.

En definitiva, esas cifras revelan que España realiza un esfuerzo que está en consonancia con nuestro nivel de desarrollo y renta por persona. Es lo que corresponde.

Sin embargo, desde 2013 estamos perdiendo posiciones. Los datos de la OCDE demuestran que todos los países europeos (con la única excepción de Alemania) han reducido en mayor o menor medida su gasto sanitario en el último quinquenio: ¿porqué nosotros estamos agobiados? La publicación citada lo explica perfectamente. Porque nuestro gasto sanitario creció muy fuertemente entre 2000 y 2009, por encima del aumento del PIB y de lo que sucedía en los países grandes de la UE y ahora, en plena crisis fiscal, nos resulta imposible mantener ese nivel de gasto y debemos reducir en mayor proporción otros.

No fuimos los únicos que nos dejamos llevar por esa tendencia: también le ocurrió a Grecia, Irlanda y Portugal.

Tampoco fue el único sector que incurrió en España en un aumento rápido: fue peor lo que sucedió en infraestructuras, transporte y gasto de

las CCAA. En realidad la «década prodigiosa» de los 2000 generó diversas «burbujas» que alcanzaron también al sector sanitario: el número de recetas aumentó un 30 por cien y el personal un 20, ambos ajustados por población. Tenemos ahora cuarenta y una facultades de medicina, más que Francia y que Alemania, que dispone de treinta y cinco. ¡Piensen que hay proyectos para abrir otras siete¡ En algunas Autonomías no se hace caso a las razonables advertencias del Foro de la Profesión Médica a este respecto.

Hubo una marea de nuevos hospitales, en Madrid, en Valencia y en otras CCAA, la mayoría financiados con crédito bancario, no con recursos del presupuesto, utilizando el sistema de concesiones administrativas, que no computa como gasto y déficit público.

Subir el gasto es fácil, pero reducirlo en un sector tan sensible es mucho más difícil. Ahora nos encontramos con ingresos fiscales bastante menores que en 2008-2009, los años culminantes de esa década, y con techos de déficit de las Administraciones Públicas, que siendo todavía enormes (este año 2014 estaremos todavía en el 5,6 por cien de PIB), deben bajar por lógica económica y por el Programa de Estabilidad con la UE. Eso ha conducido a que el gasto público del Estado, de las CCAA y de Ayuntamientos deba reducirse.

El gasto sanitario público ha pasado de un máximo de 70.500 mill de € en 2009 a 61.700 en 2013 (sin incluir cuidados de larga duración), aunque se ha estabilizado en 2014. Sobre el PIB, ese gasto ha pasado del 6,5 por cien al 5,9. Es una caída de aproximadamente el 12,5 por cien, que es elevada (educación ha perdido más) y además se ha producido de forma muy rápida, sin que fuera acompañada de reformas importantes.

Ya sé que hay estudios que estiman en el 20 por cien del total los gastos evitables en los sistemas sanitarios modernos; es una cifra discutible y en cualquier caso reducirla exige reformas y cambios internos progresivos en el tiempo.

No obstante, hay que tener también en cuenta que en los últimos cuatro años se ha producido en España una perdida de población residente de algo menos de medio millón de personas.

Lo peor es que el Ministerio de Hacienda debe seguir reduciendo el déficit de las Administraciones Públicas hasta el 2,8 por cien del PIB en 2016, y sugiere que hay que reducir aún más el gasto público sanitario. Créanme: dudo mucho que eso vaya a suceder. En 2015 hay previstos varios procesos electorales y en 2016, si las economías mundiales más importantes no se tuercen, la española crecerá por encima del 2,5-3 por cien

y con ella los ingresos fiscales. No habrá que reducir mas; lo que resulta más difícil es pensar en «recuperar la normalidad» del gasto sanitario de 2009. Eso va a ser casi imposible en el próximo cuatrienio.

No debemos olvidar que el sector vive con las «muletas» del Plan de Pago a Proveedores, que es un crédito del M.º de Hacienda a las CCAA a cuenta de ingresos futuros, que ha permitido que no desaparezcan muchas empresas que sirven al sector. La primera prioridad debería ser que ese Plan no se prolongue, antes de atender otras necesidades.

Son cifras y más cifras macro. No quiero agobiarles, pero la política sanitaria depende de ellas y el sector las conoce bien y debate en muchos foros sobre su contenido.

Últimamente se escuchan muchas voces sanitarias que reclaman una presión fiscal más elevada en España; no les falta razón porque la crisis ha producido una caída de recaudación fiscal bastante superior a la reducción de nuestro PIB, que llama la atención. Del 37,3 por cien del PIB de recaudación total en 2007 pasamos al 31,7 en 2010. Nos hemos recuperado y en 2014 estaremos en torno al 35 por cien del PIB. Es una presión más baja que la de Alemania, por no citar a Francia o Italia. No soy partidario de una presión fiscal elevada pero es cierto que deberíamos tener menos economía sumergida y ser más eficientes recaudando.

No obstante, conviene resaltar ciertas comparaciones que no son conocidas. Por ejemplo, la proximidad en rango de magnitud entre el gasto público sanitario y la recaudación por IRPF: en 2012, 64.150 mill € de gasto sanitario y 69.200 de devengo (el ingreso fue menor) en IRPF. Otro ejemplo, el servicio de deuda (intereses más amortizaciones) en 2013 supuso la mitad del gasto en salud.

No hay margen para lo que deseamos, que es disponer de mayores presupuestos sanitarios. España está muy endeudada. Lo está el Estado, las CCAA y las Administraciones (98 por cien del PIB) y los están las empresas y los hogares (180 del PIB en 2013). Somos el se- gundo país del mundo en deuda exterior relativa (100 por cien del PIB). Por eso, que la CEMS pida que el gasto en salud llegue al 7,5 del PIB es un deseo imposible.

Somos un país muy endeudado, que exporta menos de lo que debiera, que no crece ni va a crecer mucho, que se está envejeciendo, que ha perdido mucha industria y no tiene claro su modelo económico de futuro. Es lo que ven los que nos analizan desde fuera. Por eso no podemos pensar en un gasto público elevado.

¿Cuáles son las prioridades del gasto público del futuro? Una de ellas es **sanidad**, pero no la única. Hay otras prioridades sociales como **la educación**, donde, al contrario de lo que ocurre en sanidad, no tenemos buenos indicadores comparados con otros países; en la educación está una clave para superar el desempleo y para asegurar el futuro de los jóvenes; debería ser una «joya de la corona» de nuestro Estado de Bienestar como es sanidad.

Hay otra prioridad, urgente, lacerante, **la desigualdad y la pobreza**, con cifras de pobreza infantil (un 15-20 por cien de niños con nutrición insuficiente según Cáritas y otras organizaciones) inaceptables en un país desarrollado. Es preciso implementar programas de apoyo social individualizado, de educación, de seguimiento sanitario específico y subsidios. Sanidad no es el único sector que necesita más respaldo de gasto público y debe esforzarse por ayudar a resolver otros problemas sociales como la desigualdad.

Los retos inmediatos del sector sanitario pasan por la actitud de repensar lo que se ha hecho hasta ahora. Comencemos por combatir ese lema no escrito de **«todo para todos y gratis»,** que en las circunstancias actuales es injusto e incluso reaccionario. No, no se puede tratar igual a todos los ciudadanos, entendiendo mal el concepto de universalidad. Hay que tener menos tarjetas por medico en ciertos barrios desfavorecidos, hay que asegurar la coordinación con los servicios sociales, hay que dejar de pensar en categorías absolutas como «jubilados» y tener en cuenta el patrimonio y la renta personales. Hay que superar el prejuicio demagógico contra los **copagos**, aplicados en toda la UE y pedir apoyo del usuario en ciertas prestaciones, según su renta. Si los sistemas tributarios han perdido progresividad y capacidad de redistribución habrá que pensar en discriminar en el gasto a favor de los que más lo necesitan. No es razonable mantener un perímetro asegurador tan amplio y para todos.

En el sector hay un convencimiento sobre la dificultad de gestionar con un **personal** funcionarizado. Se oyen voces a favor de un Estatuto Marco diferente: ojala se encuentre una fórmula adecuada. Pero en personal hay otros retos: sabemos que la proporción de pacientes crónicos es muy alta y aconseja cambiar la relación entre médicos y enfermería, como están haciendo nuestros socios europeos, lo que aconseja reducir poco a poco las plazas de MIR. También tenemos arraigados problemas de horario, de capacidad de incentivar y promover a los mejores. En política de personal nos movemos con décadas de retraso.

Por eso no se comprende la furia de muchos contra **formas y marcos de gestión más flexibles.** El SNS español dice inspirarse en el NHS inglés pero no aprende de él en autonomía de gestión, evaluación, competencia entre centros públicos y con los privados y transparencia en costes. ¿Alguien cree que se puede gestionar con eficacia un gran hospital, que es más complejo que la gran mayoría de las empresas españolas, cumpliendo con la Ley de Contratos del Sector Público? Todos los gestores y responsables sanitarios piensan que no, aunque eviten decirlo en público.

En los últimos años hemos reducido el gasto pero apenas se han introducido reformas. Los 9.000 mill de € de menor presupuesto los ha soportado el gasto en recetas (descenso de 3.600 mill) en personal (otros 3.400 mill) y en inversiones, especialmente de equipos de tecnología (otros 1.000 mill €) Otros ahorros han supuesto, suponen cada ejercicio, alrededor de 1.000 mill. Pero han sido solo recortes, no cambios pensados para eliminar gasto evitable o realizar la misma actividad con menos recursos.

Los **retos profundos** son más difíciles aún. El sector se pregunta como haremos frente a los avances científicos que vienen en forma de **nuevos medicamentos y nuevas prestaciones.** Justo estos días nos abruma la financiación de los nuevos antivirales en casos de hepatitis. La genómica y los medicamentos biológicos han abierto un nuevo «pipeline» de productos novedosos, estimado en treinta o treinta y cinco al año en el próximo quinquenio. Ante esas nuevas prestaciones habrá que reconsiderar algunas de las actuales y **no deteriorar todo por querer conservarlo todo**. Gestionar es priorizar; la política consiste en establecer prioridades.

Alguien debería decir: «no vamos a tener dinero para mantener el SNS como está planteado ahora». Pero, ¿quién? El SNS tiene un problema agudo de **liderazgo y de gobernanza**. En once años hemos tenido nada menos que cinco ministros/as de Sanidad y Servicios Sociales. Ni la Sanidad, ni los servicios sociales han podido tener un buen liderazgo con tan corta permanencia en esa cartera.

De ahí deriva la ausencia de una **visión estratégica global de la sanidad**. Si existiera esa visión, se tendría en cuenta el importante y creciente **gasto privado sanitario** en forma de pólizas de seguro, a pesar de su maltrato tributario, comparado con el de otras formas de ahorro. Gracias a ese gasto, que equivale a un copago voluntario, la presión sobre el sistema público no ha sido mayor.

Sin embargo, el M.º de Sanidad se considera ajeno a esa importante parte privada del sistema sanitario y ni siquiera dispone de una subdirección que se ocupe de su seguimiento y de la coordinación con la parte pública. **¿Somos tan ricos que podemos mantener dos sistemas sanitarios, uno público y otro privado, que conviven sin coordinarse?** No menciono la indiferencia del M.º de Sanidad respecto a MUFACE por no alargarme, pero no se ocupa de ella como lo que es: una parte especial del SNS.

España dispone de una Estrategia Nacional de Seguridad, de una Estrategia de Acción Exterior, de un Programa de Estabilidad Económica y de documentos similares en otras áreas que orientan la acción política con visión de futuro y carácter plurianual, obviando los vaivenes de los cambios de gobierno. Deberíamos intentar la elaboración de una **Estrategia Nacional de Salud**, que partiendo de objetivos de salud pública, fijase objetivos asistenciales de calidad, de reducción de variabilidad, de mejora de procesos y eficiencia, de reducción de costes y de coordinación con las políticas sociales y otros similares. Para la consecución de los mismos se definirían reformas en personal, régimen de gestión de centros, contratación y otras áreas. Es una propuesta más ambiciosa que el llamado Pacto por la Sanidad; debería partir de una Conferencia de Presidentes Autonómicos. Así serían las CCAA y los profesionales los llamados a elaborarla, no los partidos políticos directamente.

Termino ya Srs. con una positiva reflexión final. Analizando los informes del Mº de Sanidad sobre la actividad del SNS (ingresos, actos quirúrgicos, consultas), se observa que se ha mantenido en un nivel alto, a pesar de los recortes. Han subido las listas de espera, pero hay que tener en cuenta los aumentos de demanda por envejecimiento y otros factores. **El sector está aprendiendo a hacer lo mismo con menos dinero.**

Si se aplicaran reformas y hubiese mejor gobernanza del SNS haría más, y sobre todo con mayor calidad y menos variabilidad según territorios, con recursos que podrían crecer razonablemente. **No se trata solo de ahorrar y recortar, sino de ahorrar en lo menos eficiente para dedicar más recursos en mejorar la calidad de manera uniforme.** Hay una cultura creciente entre los profesionales en este sentido y las **Gestión Clínica** es parte de ella. También empieza a verse a pacientes más activos, asociados y responsables.

Espero y deseo que esa fuerza renovadora procedente del interior del propio sistema, de sus profesionales, en su parte publica y en su com-

ponente privada, se fortalezca y se imponga. Cuenten con mi modesta aportación en esa dirección.

Muchas gracias a la Real Academia por su invitación y muchas gracias a todos uds. por su atención.

PALABRAS FINALES SR. PRESIDENTE

D. Julián García Vargas fue como es bien sabido Ministro de Sanidad y algo que no suele ser frecuente se ganó la admiración y el afecto de muchos de nosotros.

Hoy nos ha aportado una visión realista pura y dura de la sanidad española que afrontar en los próximos años, frente a la visión optimista del mejor de los mundos posibles que se transmite con frecuencia. Su conferencia de hoy ha constituido una inmersión profunda en la realidad a la que habrá que enfrentarse no con voluntarismo utópico sino con firme y filantrópica voluntad. García Vargas ha sido un servidor público, justo, leal y eficiente y ha sido para nosotros un gran honor que haya querido clausurar nuestro año académico.

Se levanta la Sesión.

SUMARIO

Páginas

XIV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 27 DE MAYO DE 2014

«Aneurismas aórticos, enemigos silenciosos», por el Excmo. Sr. D. José Ramón Berrazueta Fernández 381

Intervenciones:

Del Prof. García-Sancho 393
Del Prof. Seoane Prado 394
Del Prof. Téllez de Peralta 394
De la Prof.ª María Castellano 396
Del Prof. Ribera Casado 397
Del Prof. García Sagredo 397

«Operación para la sustitución de uréter lumbar. Descenso de los vasos renales», por el Excmo. Sr. D. José María Gil-Vernet Vila 399

Intervenciones:

Del Prof. García-Sancho 416
Del Prof. Ruiz de Burgos 416

XV SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE JUNIO DE 2014

«Las enfermedades y sus clases», por el Excmo. Sr. D. Manuel Domínguez Carmona 421

Intervenciones:

Del Prof. Suárez Fernández 437
Del Prof. Rey Calero 438

«Acción sinérgica de la deguelina y la fludarabina en células primarias de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y en un modelo murino de LLC», por el Ilmo. Sr. D. Juan Antonio Vargas Núñez 441

Intervenciones:

Del Prof. Blázquez Fernández 457
Del Prof. Rodríguez Rodríguez 457
Del Prof. García Sagredo 457

SESIÓN NECROLÓGICA.—DÍA 17 DE JUNIO DE 2014
EN MEMORIA DEL EXCMO. SR. D. VICENTE PEDRAZA MURIEL

«Discurso de Precepto», por el Excmo. Sr. D. José Luis Carreras Delgado . 461
Intervenciones:
De la Prof.ª Maroto Vela 469
Del Prof. Piédrola Angulo 470
Del Prof. Téllez de Peralta 471
Del Prof. Calvo Manuel 472
Del Prof. Rodríguez Rodríguez..... 473

XVI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 7 DE OCTUBRE DE 2014

«Síndrome de intestino irritable. Nuevos horizontes», por el Excmo. Sr. D. Manuel Díaz-Rubio García 479
Intervenciones:
Del Prof. Seoane Prado 492
Del Prof. López-Ibor 492
Del Prof. Piédrola Angulo 493
Del Prof. Martínez-Fornés 493
Del Prof. Blázquez Fernández 494
Del Prof. Vidart Aragón..... 495
Del Prof. Campos 495

«Envejecimiento, salud y sociedad: retos para el próximo decenio», por el Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado 497
Intervenciones:
Del Prof. Rey Calero 508
Del Prof. Gil de Miguel 509

XVII SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE OCTUBRE DE 2014

«Ética de la limitación del esfuerzo terapéutico», por el Excmo. Sr. D. Diego Gracia Guillén..... 513
Intervenciones:
Del Prof. Rey Calero 547
Del Prof. González de Posada 548
Del Prof. Rodríguez Rodríguez..... 549
Del Prof. Campos 549

«Limitación del esfuerzo terapéutico: perspectiva desde la clínica», por el Ilmo. Sr. D. Andrés Esteban de la Torre..... 551

XIX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 4 DE NOVIEMBRE DE 2014

«Diagnóstico prenatal: evolución de las indicaciones y de la sociedad en los últimos 30 años», por el Excmo. Sr. D. José Miguel García Sagredo . 563
Intervenciones:
Del Prof. Rey Calero 594
De la Prof.ª Castellano..... 595
Del Prof. Escudero Fernández..... 595

XX SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 11 DE NOVIEMBRE DE 2014

«Peritonitis terciaria», por el Excmo. Sr. D. Luis García-Sancho Martín 597
Intervenciones:
Del Prof. Téllez de Peralta 627
Del Prof. Esteban de la Torre 628
De la Prof.ª María Castellano 628

SOLEMNE SESIÓN.—DÍA 18 DE NOVIEMBRE DE 2014

«Trastornos de conciencia y derechos humanos: una nueva frontera ética y científica», Discurso para la toma de posesión como Académico de Honor del Prof. Dr. Joseph J. Fins 633
Laudatio por el Excmo. Sr. D. Diego Gracia Guillén

XXI SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 25 DE NOVIEMBRE DE 2014

«Julián calleja y carlos maría cortezo. dos figuras claves en el centenario del edificio de la real academia nacional de medicina», por el Ilmo. Sr. D. Javier Sanz Serrulla 671
Intervenciones:
Del Prof. Rodríguez Rodríguez 684
Del Prof. Rey Calero 685

«La medicina: motor fundamental de la generación del 14», por el Prof. Antonio López Vega 687
Intervenciones:
Del Prof. González de Posada 699

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA
DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 9 DE DICIEMBRE DE 2014

«El Sistema Sanitario de España y su futuro», por Por D. Julián García Vargas 705