

ANALES
DE LA
REAL ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE ESPAÑA



AÑO 2017 - TOMO CXXXIV
CUADERNO SEGUNDO

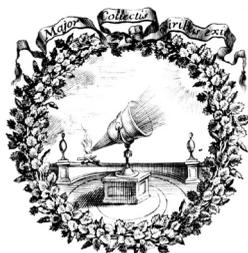
ANALES
DE LA
**REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA
DE ESPAÑA**

AÑO 2017 - TOMO CXXXIV

CUADERNO SEGUNDO

SESIONES CIENTÍFICAS

SOLEMNE SESIÓN



Edita: REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE ESPAÑA

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

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

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 9 DE MAYO DE 2017

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

EL EFECTO PLACEBO
THE PLACEBO EFFECT

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número

**LA HISTORIA CLÍNICA ¿ESPACIO DE ENCUENTRO O
FUENTE DE CONFLICTO?**

***THE CLINICAL HISTORY: A PLACE FOR MEETING OR
A SOURCE ON CONFLICT***

Por la Excmo. Sra. D^a. MARÍA CASTELLANO ARROYO

Académica de Número

EL EFECTO PLACEBO

THE PLACEBO EFFECT

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO JOSÉ RUBIA VILA

Académico de Número

Resumen

Recientes investigaciones sugieren que en el efecto placebo están implicados los opioides endógenos. Lo contrario del efecto placebo es el efecto nocebo que se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas de una enfermedad por la expectativa o la creencia de que un fármaco inocuo va a producir efectos negativos. En el caso de una hiperalgesia inducida, la colecistoquinina parece estar implicada. Todos estos casos confirman la importancia de nuestras creencias y expectativas en el funcionamiento de nuestro cuerpo. Aunque las investigaciones sobre el efecto placebo y nocebo son relativamente recientes, estos efectos son conocidos sin duda desde la más remota antigüedad.

Abstract

Recent evidence suggests that endogenous opioids are implicated in the placebo effect. The opposite of the placebo effect is the nocebo effect which is characterised by the deterioration of symptoms of a disease due to the belief or expectancy that a harmless pharmaceutical substance will produce negative effects. Cholecystokinin appears to be involved in the placebo effect counteracting induced hyperalgesia. These effects confirm the impact of our beliefs and expectations on bodily functions. Although investigations on placebo and nocebo effects are relatively recent, these effects have been known without a doubt since ancient times.

Excelentísimo Sr. Presidente, Excelentísimos e Ilustrísimos Sras. y Sres. Académicos, Sras. y Sres., queridos amigos:

La palabra placebo viene del latín y significa «agradaré» o «complaceré» y el uso de esta palabra se hizo por vez primera en el siglo XIII

basándose en el verso 114 versículo 9 de los Salmos que dice: «Placebo Domino in regio vivorum» (Agradaré al Señor en la región de los vivos).

La primera vez que está documentada la aplicación de un placebo fue en 1785, lo que coincide con la primera aparición del término en un diccionario médico. Aunque no fue hasta 1811 cuando se utiliza el término en nuestro sentido actual de agradar al enfermo más que beneficiarlo. En realidad, hoy sabemos que el beneficio es también un efecto del placebo.

Un placebo es una sustancia o producto que parece ser un tratamiento médico real, pero que no lo es. Puede ser un píldora, una inyección, una droga, una operación quirúrgica o cualquier otro tipo de tratamiento que no contiene sustancias activas y que son inocuos para el organismo, pero que tienen un efecto sobre el paciente que cree en su curación o mejora tras su aplicación. Por tanto, la *creencia* del paciente en su curación por el placebo es el núcleo central de su efecto.

En realidad, antes de disponer, como hoy hacemos, de posibilidades terapéuticas eficaces en forma de fármacos o cualquier otro tipo de tratamiento, los médicos de épocas pasadas tenían éxito casi siempre debido al efecto placebo de sus procedimientos. Con otras palabras: el éxito radicaba en la *fe* que el paciente tenía en esa práctica y no en su acción curativa que, generalmente, estaba ausente. Hoy en día también muchos de los éxitos terapéuticos se basan no tanto en la capacidad curativa de los tratamientos, sino en el efecto placebo que les acompaña. Se ha comprobado que el efecto es real y no simplemente debido a una percepción subjetiva del paciente.

El efecto placebo se ha descrito en la hipertensión sistémica, en la angina pectoris, en la isquemia de miocardio, en el fallo cardíaco, en las arritmias ventriculares, en el acné, en el asma, los resfriados, las alergias, las úlceras gastrointestinales, la acidez gástrica, el estreñimiento, la artritis reumatoide, el dolor de cabeza y en general en el dolor.

Sobre los mecanismos responsables se ha especulado con la fe, la credulidad, la sugestionabilidad, la confianza y el optimismo. Como todos estos mecanismos dependen de nuestra capacidad cognitiva, parece contraintuitivo que el efecto placebo pueda darse en animales; no obstante, se ha estudiado este efecto asimismo en animales no humanos.

Bruce Lipton, en su libro *La biología de la creencia* (The Biology of Belief) nos dice que resulta irónico que a casi ningún médico se le enseñe a tener en cuenta el impacto del efecto placebo, ya que muchos historiadores dan pruebas fehacientes de que la historia de la medicina es en su

mayor parte la historia del efecto placebo, pues los médicos no disponían en otras épocas de métodos eficaces para combatir las enfermedades.

Se ha descrito que el efecto depende del tipo de tratamiento. Por ejemplo, por regla general una intervención quirúrgica ficticia tiene más efecto que una píldora inocua. En las píldoras, el tamaño y el color también tienen efectos diversos; y un entorno de «alta tecnología», es decir, la supuesta utilización de sofisticados aparatos, tiene un mayor efecto que en un entorno más pobre en medios. También se ha constatado que, como los pacientes saben que medicinas muy activas suelen inyectarse en vez de ser administradas oralmente, los efectos placebo son mayores con inyecciones que con píldoras. El color de las píldoras es también importante, siendo las píldoras azules más adecuadas para aliviar síntomas que las rojas, lo que probablemente esté de acuerdo en que consideremos el azul como un color frío y el rojo como un color excitante. Por ello se ha dicho que las píldoras de Viagra deberían ser rojas en vez de azules, pero se supone que la compañía farmacéutica prefirió ser más comedida.

La participación activa del paciente también tiene mejores efectos. Por ejemplo, una píldora tiene peores resultados que una crema, si es el paciente quien tiene que untársela.

¿Cuál es el mecanismo por el que un placebo tiene su efecto? Se han propuesto diferentes teorías para explicar este fenómeno. Una de ellas propone cambios en los niveles de endorfinas (sustancias opiáceas que produce el propio cerebro como analgésicos), teoría que ha recibido un cierto apoyo en el hecho de que se han referido casos de «adicción a placebos» que serían explicables por esa producción de opiáceos endógenos.

En un trabajo de 1978, unos autores encontraron que la droga naloxona, que bloquea los efectos de los receptores opioides anulaban los efectos del placebo sugiriendo que este efecto placebo se debía a la liberación interna de endorfinas. Levine, J., Gordon, C., & Fields, H. L. (1978). The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*, 2, 654–657.

En otro trabajo se pudo comprobar que la expectativa de alivio del dolor generada por un placebo se debía a la liberación de endorfinas endógenas. Si el placebo se administraba fuera de la vista del sujeto, se producía una reducción significativa de su efecto.

Recientemente se ha podido mostrar que tanto los neuropéptidos opioides endógenos como la colecistoquinina (CCK) juegan un papel importante en la analgesia placebo. Los opioides endógenos están representados sobre todo por la beta-endorfina, las encefalinas y las dinorfinas; estos son los ligandos de los receptores opioides. Estos receptores se en-

cuentran en muchos lugares del sistema nervioso central, desde la médula espinal hasta la corteza cerebral. Los receptores llamados mu y delta son responsables de la analgesia espinal y supraespinal, mientras que los receptores kappa lo son solamente de la analgesia espinal. Se conocen menos las funciones de los receptores épsilon y sigma.

El péptido no opioide CCK actúa al parecer como un modulador fisiológico de la analgesia. En el sistema nervioso existen varios receptores para la CCK en lugares parecidos a los receptores opioides.

La naloxona es un antagonista de los receptores opioides mu, delta y kappa y tiene una acción hiperalgésica en diferentes condiciones de dolor. Este efecto se debe al hecho de que la analgesia placebo puede ser anulada por la naloxona. En un estudio se utilizó un torniquete para inducir un dolor isquémico en un brazo. Este dolor no se ve afectado por naloxona. A los sujetos se les dio una inyección de solución salina diciéndoles que era un analgésico por lo que el dolor se redujo. Tras unos 40 minutos se les administró una inyección oculta de naloxona por lo que la analgesia se redujo aunque no pudo evitar el dolor completamente. Hoy se sabe que la naloxona es un potente antagonista de los receptores opioides mu, pero que tiene una baja afinidad para los receptores delta y kappa.

La teoría de los opioides tiene la ventaja no sólo de los datos ya presentados, sino que puede también ser útil para explicar el efecto placebo en animales, ya que éstos también disponen de estos neuropéptidos. En algunos animales, como perros, caballos e incluso cerdos, la sola presencia humana y las caricias tienen un efecto positivo sobre la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Es conocido asimismo que la imposición de manos ha sido uno de los métodos de tratamiento más antiguos de la Humanidad.

Otra teoría supone que el efecto del placebo se debe a un reflejo condicionado, algo que también podría ser plausible porque todos tenemos en nuestra memoria casos de curaciones en el pasado. El primer efecto placebo condicionado fue referido por el propio Pávlov en un perro al que le administró morfina en una cámara experimental y se registraron los efectos específicos a la droga. Después de repetir varias veces el experimento se detectó que sólo con colocar al perro en la cámara se obtuvieron los mismos efectos antes de inyectarle la morfina. Desde entonces se han observado respuestas condicionadas al placebo en muchos otros animales.

En un estudio publicado en *Science* en 1962 (Herrnstein, R. J. Placebo effect in the rat. *Science*, 138:677-678, 1962) se le administró a ratas

escopolamina, alcaloide que altera la conducta aprendida. Después de que las ratas fuesen condicionadas por varias inyecciones de escopolamina, la inyección de una sustancia inerte, suero fisiológico, produjo el mismo efecto. Eso se constató asimismo con anfetaminas y otros fármacos.

Una teoría propuesta para explicar el efecto placebo ha sido el modelo cognitivo de la expectativa. Como el nombre indica, se plantea que la expectativa cognitiva o creencia de que el tratamiento va a ser efectivo es la causa del resultado. Esta teoría asume una capacidad simbólica que probablemente falte en animales, por lo que no parece ser correcta. Los mecanismos neurobiológicos que subyacen al efecto de la expectativa no quedan claros en esta teoría.

Algunos efectos placebo en pacientes han sido realmente espectaculares. Como el caso conocido en 1957 del paciente llamado Mr. Wright, publicado en varios periódicos, entre ellos el *Scientific American*. Mr. Wright padecía de un cáncer linfático con metástasis del tamaño de naranjas en la nuca, ingle, pecho y abdomen. Los médicos habían agotado todo tipo de tratamiento sin obtener el más mínimo efecto. Pero Wright estaba confiado en que un medicamento con el nombre de Krebiozen lo curaría. Desahuciado por los médicos, tres días tras la primera inyección ya se paseaba por el hospital y bromeaba con las enfermeras. Las masas tumorales habían disminuido y en pocos días se redujeron a la mitad del tamaño original. Diez días después fue dado de alta, mientras que otros pacientes tratados con Krebiozen no mostraron ninguna mejora.

Dos meses después aparecieron noticias sobre ese fármaco que indicaban que no tenía mucho efecto y Mr. Wright volvió a su estado anterior; entonces el médico le dijo que los resultados seguían siendo magníficos, pero que había habido algunas partidas defectuosas. Volvió a inyectarle un nuevo fármaco que en realidad era agua y la recuperación del paciente fue incluso mayor que la primera vez. Al cabo de unos meses la prensa publicó que el medicamento en cuestión no tenía ninguna eficacia. Tras esas noticias, Mr. Wright murió en 48 horas.

En la revista *New England Journal of Medicine* se publicó en el año 2002 un estudio de la Facultad de Medicina de Baylor sobre la eficacia de la cirugía en 180 pacientes con dolores graves de rodilla. Los pacientes fueron divididos en tres grupos. En un grupo, los cirujanos realizaron una limpieza del menisco, en el segundo se hizo una limpieza de la articulación de la rodilla y el tercero recibió una «falsa» cirugía. Los tres grupos recibieron los mismos cuidados post-operatorios. Lo sorprendente fue que el grupo placebo mejoró tanto como los otros dos grupos.

En 2010 se publicó un trabajo en los Archivos Generales de Psiquiatría en Estados Unidos en el que se refiere la importancia de las expectativas en los mecanismos del efecto placebo en enfermos de Parkinson en la Universidad de la Columbia Británica (Canadá). Este efecto está asociado a la producción y liberación de dopamina, un neurotransmisor cerebral que está disminuido en estos pacientes. Los mecanismos exactos de esta liberación de dopamina, que acabó incluso con los temblores de estos pacientes, son por ahora desconocidos, aunque se sospecha la implicación de las vías nigroestriada y mesolímbica, aparte de la producción de dopamina en centros de recompensa como el núcleo accumbens.

El neurólogo coruñés nacido en Madrid y fallecido en mayo del año pasado Raúl de la Fuente Fernández y colaboradores, utilizando la PET en pacientes de Parkinson que habían sido sometidos a un tratamiento placebo mostró un aumento de la liberación endógena de dopamina en el circuito de los ganglios basales.

Posteriormente, Benedetti y colaboradores registraron la actividad de neuronas aisladas del núcleo subtalámico antes y después de la administración de un placebo para ver si los cambios neurales estaban relacionados con la respuesta clínica al placebo. Efectivamente se pudo mostrar que los que respondían al placebo mostraron una disminución significativa de la actividad de las neuronas subtalámicas, mientras que los que no respondían al placebo no lo hacían.

Benedetti y colaboradores administraron también a sus pacientes el fármaco sumatriptan para estimular la hormona de crecimiento e inhibir la secreción de cortisol, y luego, sin el conocimiento de los pacientes sustituyeron la droga por un placebo. Los escáneres de los pacientes siguieron mostrando los mismos lugares activos que cuando recibían el sumatriptan, lo que interpretaron que el cerebro estaba produciendo la hormona de crecimiento por sí mismo.

En otro trabajo, Leuchter y colaboradores en la Universidad de Texas confirmaron que un placebo era capaz de provocar cambios en la actividad cerebral. Con la ayuda del PET mostraron que los patrones de flujo sanguíneo cerebral que reflejan el aumento de la actividad metabólica en circuitos neurales eran comparables a los que se observaban en pacientes que habían sido tratados seis semanas con el antidepresivo fluoxetina (Prozac). Al igual que Prozac, el placebo activaba la corteza prefrontal, la corteza premotora, la corteza insular posterior y disminuía el metabolismo en el cíngulo, hipotálamo, tálamo, ínsula y parahipocampo. Así

que el placebo producía los mismos cambios que Prozac en los pacientes observados.

Entretanto, otras enfermedades han mostrado mejoras con tratamientos con placebos, como la depresión, el pánico, los trastornos de conducta infantil como la hiperactividad, la úlcera gastroduodenal, el síndrome de colon irritable, el asma, la diabetes, las dermatitis, las alergias, la artritis, la esclerosis múltiple, el parkinsonismo, etc.

Más sorprendente fueron los resultados aportados por Ted Kaptchuk de Harvard que mostró que los placebos funcionaban incluso cuando el paciente sabía que estaba tomando un placebo. En su estudio Kaptchuk les dio a cada paciente una botella con la etiqueta que decía «píldoras placebo» y les decía que contenía píldoras placebo hechas con una sustancia inerte, como píldoras de azúcar que se había mostrado en estudios clínicos que producían mejoras significativas en los síntomas del síndrome del intestino irritable. Un segundo grupo de pacientes no recibieron píldoras y sirvieron como grupo control. Tras tres semanas, el grupo que había tomado el placebo informó una mejora dos veces mayor que el grupo no tratado, un resultado comparable al que solía ser con el tratamiento con fármacos reales. Con otras palabras: los pacientes habían sido engañados para que se curaran a sí mismos. Sabían perfectamente que no habían recibido ninguna medicación eficaz, pero habían oído la sugerencia de que los placebos podían mejorar sus síntomas.

Todos estos hechos demuestran que la creencia en la curación, la fe en el supuesto efecto del tratamiento, y la esperanza de curación pueden tener óptimos resultados en los pacientes creyentes. Es de suponer que las curaciones milagrosas se deben también al efecto placebo.

¿Cuáles son las estructuras cerebrales implicadas en el efecto placebo? Respecto a este tema y en relación con la analgesia, estudios realizados con resonancia magnética funcional han mostrado la implicación del cíngulo anterior, la corteza de la ínsula y el tálamo. Se ha propuesto que la corteza prefrontal actúa manteniendo y actualizando constantemente las expectativas del dolor, modulando el procesamiento del dolor en otras áreas cerebrales. La expectativa de alivio del dolor está asociada con la activación de la corteza prefrontal.

Respecto al dolor llama la atención el efecto que tiene en su supresión el estrés. Se conocen muchos ejemplos de soldados que en la guerra han perdido una extremidad o sufrido una grave herida y no sienten dolor hasta que no se encuentran en un lugar seguro. Se supone que el peligro de una muerte inminente produce todo un repertorio de conduc-

tas relacionadas con la preservación de la vida entre las que se encuentra la reducción de la sensación de dolor. Se ha propuesto que estos mecanismos actúan también en el efecto placebo. A fin de cuentas cualquier situación de estrés produce endorfinas.

Es conocida también la acción analgésica de la acupuntura en la medicina tradicional china. En un estudio realizado en la Universidad Tecnológica de Múnich se examinaron 302 pacientes que sufrían de migraña. Un grupo de ellos recibió acupuntura con las agujas insertadas en los puntos descritos tradicionalmente para este tipo de enfermedad; otro grupo recibió la acupuntura con las agujas insertadas en lugares no prescritos de la piel; y un tercer grupo estaba formado por pacientes en lista de espera para ser tratados. Los pacientes no sabían a qué grupo pertenecían. Los resultados arrojaron lo siguiente: un 51% del grupo de acupuntura, un 53% del grupo de acupuntura en lugares no apropiados y un 15% de sujetos de la lista de espera tuvieron un decremento significativo de sus dolores de cabeza. Los autores llegaron a la conclusión que los resultados se debían o a un efecto no específico de las agujas, a un efecto placebo, o a ambas cosas. Este estudio mostró que no importaba dónde se colocaban las agujas para que el efecto de la acupuntura tuviera lugar.

El efecto contrario al efecto placebo se ha llamado efecto *nocebo* (del latín 'haré daño'), que significa un empeoramiento de los síntomas de una enfermedad por la expectativa o creencia de que un fármaco inocuo va a producir efectos negativos. Por ejemplo, se ha conocido un estudio en el que 50 sujetos que sufrían de dolor de espalda fueron informados de que se les iba a aplicar un test de flexibilidad. A la mitad de ellos se les dijo que el test podría causarles dolores, a la otra mitad no. Después del test se comprobó que el primer grupo informó de un aumento significativo de los dolores de espalda, a pesar de que el procedimiento había sido igual para ambos grupos.

Curiosamente, tras el ataque con gas sarín en el metro de Tokio en 1995, los hospitales se vieron invadidos por individuos que sufrían de náusea y mareos, síntomas que habían sido publicados como resultado de la exposición al gas, pero que estos sujetos nunca habían estado expuestos a él.

Respecto a los mecanismos responsables del efecto *nocebo*, el profesor de fisiología y neurociencia de la Universidad de Turín, Fabrizio Benedetti y colaboradores pudieron mostrar que el efecto *nocebo* podía reducirse con la administración oculta de proglumida, un antagonista

de la CCK, lo que sugiere que la CCK está implicada en los mecanismos neurobiológicos que median la hiperalgesia nocebo-inducida.

Como vemos, en muchos aspectos la respuesta nocebo es la imagen especular de la respuesta placebo.

Todos estos son ejemplos de la influencia que tienen las creencias sobre nuestra biología. En otro orden de cosas se sabe que la actitud ante la vida afecta a la salud. En la clínica Mayo se publicó un estudio en 2002 en el que 447 personas de más de 30 años de edad fueron estudiados resultando que los optimistas eran más sanos física y mentalmente que los pesimistas. Y lo mismo pudo constatararse en otro estudio en la Universidad de Yale en el que 660 personas de más de 50 años fueron seguidos durante 23 años descubriendo que los que tenían una actitud positiva ante la vida vivieron más de siete años que los que tenían una actitud negativa.

Hay ejemplos aún más graves de la influencia de las creencias sobre el organismo. El fisiólogo estadounidense Walter Cannon acuñó el término «muerte vudú» a la muerte súbita producida por un fuerte shock emocional, como el miedo; también conocida como muerte psicósomática la puede producir una fuerte respuesta emocional que suele ocurrir en sociedades aborígenes, pero también en campos de concentración o de prisioneros. En algunas sociedades llamadas «primitivas», el miedo ante fuerzas sobrenaturales o el causado por la trasgresión de tabús sociales puede causar la muerte.

Cannon cuenta el caso de una mujer maorí que se enteró que la fruta que había comido procedía de un lugar considerado tabú por la tribu y en menos de 24 horas había muerto.

Pero no es necesario considerar casos ocurridos en sociedades aborígenes. En 1992, un científico y médico llamado Clifton K. Meador describió un caso de un hombre que se le había diagnosticado un cáncer y que, al igual que su familia, creía que iba a morir de esa enfermedad. Cuando murió, en la autopsia se descubrió que ningún cáncer había sido la causa de la muerte por lo que se dedujo que la creencia del paciente de su muerte inminente fue precisamente lo que le llevó a la tumba. Este es un típico caso de efecto nocebo.

Otro famoso caso de efecto nocebo fue el que se describió en Japón en 1962 con niños que eran muy alérgicos a una hiedra venenosa. Los investigadores frotaron el antebrazo de cada niño con una hoja de hiedra pero le dijeron que era inofensiva. Y como control frotaron el otro antebrazo de los niños con una hoja de hiedra inofensiva diciéndoles que se

trataba de hiedra venenosa. Todos los niños desarrollaron un sarpullido en el brazo frotado con la hiedra inofensiva que pensaron era venenosa y 11 de 13 niños no mostraron ningún sarpullido en el brazo que había sido tratado con la hiedra venenosa.

Estos resultados que indican claramente que un pensamiento, creencia o expectativa puede tener un mayor efecto sobre el cuerpo que el entorno físico real fue de gran ayuda para la creación de una nueva área de investigación titulada psiconeuroinmunología.

Los resultados obtenidos por los estudios del efecto placebo me recuerdan a Jourdain, el paciente de la obra de Molière *El burgués gentil-hombre*, que descubrió de pronto que llevaba cuarenta años hablando en prosa sin saberlo. Nosotros estamos ahora descubriendo efectos neurológicos de sustancias o procedimientos inertes que son conocidos desde la más remota antigüedad.

Se ha dicho que el estudio del fenómeno placebo sería un modelo útil para investigar la interacción mente-cerebro. Pero si suponemos que la mente no es otra cosa que la actividad cerebral, esa interacción sería completamente natural. Si los estados mentales representan la actividad física del cerebro, la dicotomía mente-cerebro carece completamente de sentido.

En un estudio de Moseley y colaboradores (A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee – The New England Journal of Medicine 347: 81-88, 2002) se realizó una artroscopia de rodilla para tratar una osteoartritis. Con la artroscopia se puede inspeccionar la cavidad de la articulación y eliminar los fragmentos de cartílago degenerado que suelen ser la causa de la inflamación, del dolor y de la pérdida de función de la articulación. A otro grupo de le anestesió la piel, se hizo la incisión para la vía artroscópica, pero no se retiró ningún fragmento de cartílago. Es lo que se llama una cirugía ficticia. Sin embargo, en ambos grupos se observó una mejora comparable del dolor hasta el punto que los autores dijeron que los miles de millones de dólares que se emplean anualmente en estos procedimientos podrían tener un mejor uso en otros tratamientos.

Arthur y Elaine Shapiro en su libro *The Placebo Effect* (The Powerful Placebo, John Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1997) se preguntan si la ubicuidad del efecto placebo a lo largo de la historia sugiere la posibilidad de que los efectos positivos sean una característica adaptativa heredada que confiera ventajas y que permita a las personas que tengan ese rasgo sobrevivir mejor que los que no lo tienen.

En su libro *The Mind Made Flesh*, Oxford Univ. Press, Oxford, 2002 (La mente hecha carne) del psicólogo inglés Nicholas Humphrey en el capítulo 19 el autor dice que la respuesta placebo se desencadena por un sentimiento de esperanza y de fe, elementos que han experimentado un serio revés en las sociedades seculares.

Sapirstein y Kirsch (1996) llevaron a cabo un meta-análisis de 3.000 pacientes que habían recibido fármacos antidepresivos, psicoterapia, placebo o ningún tratamiento. Encontraron que un 27% de las respuestas terapéuticas se debían a la actividad de los fármacos, un 50% a factores psicológicos que acompañaron a la administración de los fármacos y un 25% a factores no específicos. Con otras palabras: un 73% de la respuesta al tratamiento no tenía nada que ver con la actividad farmacológica, por lo que concluyeron que la eficacia de la medicación antidepresiva se debía en primer lugar a las expectativas inducidas por la medicación, o dicho con otras palabras que los antidepresivos no eran mejor o más específicos que los placebos.

Vistos estos datos no nos extraña lo que se relata en el Nuevo Testamento (Marcos 5, 34) en donde Jesús cura a la hemorroísa, una mujer que padecía flujo de sangre desde hacía 12 años y que, después de curarla, no le dice: «Yo te he curado» ni tampoco «Dios te ha curado», sino «Tu fe te ha curado».

O en Lucas 18, 41 cuando Jesús le devuelve la vista a un ciego diciendo: «Recóbrala, por tu fe has sido curado».

El capítulo 9 del evangelio de Marcos comienza con la transfiguración en el monte Tabor. Cuando Jesús y sus discípulos bajan del monte se encuentran con una multitud que les estaba esperando. Y de ellos un hombre le pide a Jesús que cure a su hijo 'que estaba poseído por un espíritu mudo'. Tras la curación Jesús dice: «Al que cree, todo le es posible».

Parece evidente que ya entonces se conocían los poderosos efectos placebo.

Muchas gracias por su atención.

LA HISTORIA CLÍNICA ¿ESPACIO DE ENCUENTRO O FUENTE DE CONFLICTO?

THE CLINICAL HISTORY: A PLACE FOR MEETING OR A SOURCE ON CONFLICT

Por la Excm. Sra. D^a. MARÍA CASTELLANO ARROYO

Académica de Número

Resumen

En este artículo se hace referencia a las normas legales que regulan la historia clínica desde los derechos del paciente (información, consentimiento, intimidad, etc.). También se expone la doctrina ético-deontológica que deben seguir los médicos y otros profesionales sanitarios respecto a la elaboración, conservación, custodia, fines y usos de la historia clínica.

Abstract

The legal rules that govern the medical history are exposed, from the patient's rights (information, consent, intimacy...). It is also exposed the ethical-deontological doctrine that physicians and other health professional should follow regarding the elaboration, conservation, custody, purposes and uses of clinical records.

La profesión médica, como otras profesiones sanitarias, existe porque las personas enferman y necesitan cuidados para sobrellevar la enfermedad, mantenerla bajo control, recuperar su salud y aprender hábitos saludables junto a otros mecanismos de prevención.

Con la Medicina nació la historia clínica, ya que la asistencia médica debía quedar registrada para que en futuras consultas el médico pudiera recuperar los datos relativos al enfermo: su identidad y datos personales, el motivo de la consulta, sus datos de salud, tratamientos seguidos y efectos de los mismos. Durante muchos siglos fue suficiente una simple ficha

para los datos esenciales de la historia clínica; se pueden ver en archivos médicos y museos de historia de la Medicina, las clásicas libretas encuadernadas que médicos antepasados nuestros utilizaron en su ejercicio profesional, registrando en ellos no sólo datos sino dibujos coloreados y fotos de las lesiones; eran tiempos en los que se escribía poco, se exploraba mucho y se hablaba aún más.

El siglo XX proporcionó a la medicina una creciente oferta de pruebas de laboratorio y de imagen que facilitaron el diagnóstico y contribuyeron al progreso médico a través de investigaciones cada vez más sofisticadas. Para dejar constancia de todo en la historia clínica, ésta se hizo más compleja, se introdujo la mecanografía, las hojas impresas (de evolución, tratamiento, alta...) y se incluían las grandes radiografías. La llegada de los ordenadores trajo la posibilidad de almacenar los datos, tratarlos estadísticamente, transferirlos, etc.); todo ello, para llegar a la era en la que se pretende prescindir del papel para sustituirlo, exclusivamente, por el ordenador y elementos electrónicos cada vez más pequeños y de mayor capacidad. Estos son ahora los medios habituales para la elaboración de las historias clínicas, su conservación, la transmisión de la información, incluso a los pacientes y hacer otros usos de los datos de salud de finalidad investigadora o administrativa; de ellos nos servimos en el ámbito de la telemedicina, con una nueva asistencia no presencial.

Sin embargo, hoy por hoy, no renunciamos a una relación médico-paciente personal, directa y profundamente humana. Esta relación, primer peldaño de la asistencia, hará de la historia clínica, que la refleja, un «espacio de encuentro» entre personas, con una motivación llena de sensibilidad, de emociones, de sentimientos, porque todo ello acompaña al paciente que refiere su estado de salud, sus dolencias, sus sufrimientos, sus vivencias..., a las que el médico responde con las explicaciones sobre su estado de salud, aclara sus dudas, ofrece el diagnóstico y recomienda medidas terapéuticas a seguir por el paciente, proporcionando seguridad, confianza y esperanza; no cabe duda de que se trata de un auténtico espacio de encuentro humano, que debe ser humanista.

La historia clínica fue, primero, necesidad del médico e instrumento imprescindible en su tarea; después pasó a constituir un deber deontológico, ya que añadía calidad y excelencia al servicio que prestaba al enfermo, dentro de su autoexigencia personal en sus deberes profesionales. Registrar los datos aportados por el paciente y sus familiares, así como los observados por él mismo y el personal sanitario y los obtenidos en las exploraciones y pruebas complementarias, facilitaba el

juicio diagnóstico sobre el que sentar las prescripciones, aumentando las garantías de calidad en el acto médico prestado y de la asistencia en general.

La Medicina moderna ha incorporado varios factores que han influido en la evolución de la historia clínica: a) La incorporación de varios profesionales en la asistencia de un mismo paciente, con especialidades y titulaciones distintas, lo que ha ampliado su contenido, b) Los soportes en los que se recoge y archiva, que progresivamente van sustituyendo al papel con bases de datos, CD, registros sonoros, etc. c) Los fines para los que se utiliza, más allá de la mera asistencia sanitaria etc.. d) La proliferación del reconocimiento de derechos fundamentales de las personas que se deben aplicar en el ámbito de la asistencia sanitaria (intimidad, autonomía, información, etc.). Todo ello la ha convertido en un documento distinto, pero sobre el que predomina el deber deontológico de redactarla y conservarla para la mayor calidad de la asistencia médica al paciente, lo que debe prevalecer por encima de las exigencias legales actuales sobre este documento.

En el Código de Deontología Médica de Muñoyerro, de 1934, con ediciones en 1942 y en 1950 (1) ya se protegía como deber del médico escribir sus hallazgos y prescripciones; este deber aparecía de forma más precisa en los elaborados por la Organización Médica Colegial (OMC), desde 1978 hasta el actual de 2011 (2). Maestros como Laín Entralgo (3), Marañón o Jiménez Díaz expusieron las directrices para que la historia clínica se ajustara a unos patrones de calidad científica, en beneficio del paciente.

El reconocimiento de la historia clínica como derecho de los pacientes aparece en la Ley 14/86 General de Sanidad que en su artículo 10, apartado 11 recogía el derecho a «... *que quede constancia por escrito de todo su proceso*»; lo que significaba el reconocimiento y protección al derecho a que la asistencia sanitaria quedara recogida en la correspondiente historia clínica. A esto siguió un tiempo de desarrollo de los derechos enunciados, y las Comunidades Autónomas iniciaron regulaciones propias, más o menos completas. A nivel estatal se trabajó por parte de juristas y expertos en el nuevo «derecho sanitario» (4) creando unos acuerdos que se plasmaron en la Ley 41/2002 Básica Reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (LAPDC), la cual derogó todas las disposiciones de igual o inferior rango que entraban en contradicción con ella y expresamente los apartados 5, 6, 8, 9 y 11 del artículo 10,

así como el apartado 4 del artículo 11 y el artículo 61 de la Ley 14/1986 General de Sanidad.

Otras normas legales se han añadido a la historia clínica, siéndole de aplicación la legislación reguladora de la conservación de los ficheros que contienen datos de carácter personal y, en general, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de datos de carácter personal (PDCP). Así como la directiva europea 95/46 (de Protección de Datos Personales) del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995, que introduce el *derecho al olvido* —eliminación o bloqueo de datos en algunas circunstancias (Sentencia del Tribunal de la Unión Europea de 13 de mayo de 2014)— y a la portabilidad de datos digitalizados en la propia tarjeta sanitaria.

Otras normativas que han influido en estos aspectos han sido la Ley 26/2015 de Protección jurídica de la infancia y la adolescencia y la Orden Ministerial SSI/81/2017 de 19 de enero. Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, en la que precisa qué profesionales sanitarios pueden acceder a la historia clínica de un paciente (restringiéndola a estudiantes de ciencias de la salud y a médicos residentes de primer año).

NATURALEZA DE LA HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica nació ligada al acto médico, a la ciencia, a la *lex artis* y a la deontología. Sin embargo, respecto a este documento se han hecho necesarias normas legales y administrativas, para reconocer y proteger los derechos y deberes de los pacientes, de los profesionales sanitarios y de terceros, ya que los datos de la historia clínica, originalmente asistenciales, pueden ser utilizados de forma lícita y legal con otros fines, aunque sin olvidarnos de las exigencias deontológicas. Destacamos el derecho a la intimidad, del que emanan el derecho al honor y a la dignidad, la libertad, la integridad física y la protección de la salud; estos derechos se corresponden con el deber de confidencialidad, absolutamente necesaria para que el paciente tenga plena confianza en el médico; todos estos derechos están protegidos en la Constitución Española (CE).

La historia clínica se reconoció, desde siempre, como el documento que reflejaba los datos de salud/enfermedad del paciente elaborado como instrumento necesario para la seguridad y la mayor y mejor

calidad en su asistencia médica. La Ley 41/2002 ha venido a definirla como «*El conjunto de documentos que contienen los datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole sobre la situación y la evolución clínica de un paciente a lo largo del proceso asistencial*». Esta ley recoge, también, la relación de documentos médicos y de enfermería que son obligatorios como contenido mínimo de la historia clínica. En la medicina privada la historia clínica se adapta a la especialidad y servicios asistenciales que se presten, cumpliendo con lo que sea necesario en orden al derecho del paciente a su seguridad y mejor asistencia. En ella son fundamentales los datos obtenidos por el médico en la anamnesis del propio paciente y sus familiares y allegados, así como las exploraciones que realiza y la información aportada por las pruebas complementarias; con los datos obtenidos puede hacerse el juicio clínico y el diagnóstico y proponer, así, las medidas terapéuticas; a esto se añaden datos de evolución y cuantos acontecimientos e incidencias se consideren relevantes en el proceso asistencial.

UTILIDAD DE LA HISTORIA CLÍNICA

Este documento se debe aprovechar para expresar algunos aspectos de la asistencia sanitaria de gran importancia en la actualidad, así, entre otros hechos que debe reflejar la historia clínica está la información que se transmite al paciente y sus familiares y, de otro lado, la aceptación continuada de las exploraciones, pruebas complementarias y medidas terapéuticas, o la manifestación de negativas específicas ante indicaciones o propuestas del médico. También es el documento idóneo para recoger las voluntades anticipadas del paciente respecto a cuidados futuros (planificación anticipada de cuidados), lo que deberá figurar de forma visible para que permita su búsqueda en situaciones de urgencia; esto se hará así, aunque el paciente haya realizado, de forma específica, el documento de instrucciones previas previsto en su Comunidad Autónoma, del cual debe incorporarse una copia en la historia clínica.

Otra utilidad de la historia clínica es servir de fuente de información clínica, que el médico debe proporcionar al paciente, cuando éste le solicite informes o certificados sobre esos datos; también puede el paciente solicitar las pruebas diagnósticas que se le practicaron, de las que se deja constancia en la historia clínica cuando se entregan al paciente (es adecuado el uso de la reproducción de los originales escaneados en CD).

PROPIEDAD DE LA HISTORIA CLÍNICA

Se ha hablado de «propiedad» de la historia clínica, término que es rotundamente inapropiado. Es un documento que se genera con la aportación de tres partes, teniendo cada una de ellas sus propios deberes y derechos bien definidos, tanto en el ámbito legal como en el ético-deontológico; estas partes son: el paciente, el médico y el centro en el que se presta la asistencia.

a) El paciente está en el origen de la historia clínica. Es el protagonista, se inicia en la primera consulta con sus datos y se continua conforme a la evolución de su salud. Su consentimiento da licitud y legitimidad al acto médico. Tiene derecho a que se haga su historia clínica. Tiene el deber de sinceridad en los datos que proporciona. Tiene derecho a que se custodie y conserve con garantías de confidencialidad. Puede acceder a su contenido y disponer de una copia de la misma. Expresamente podrá impedir el acceso al contenido de su historia a determinadas personas o disponer esta prohibición para después de su fallecimiento. Junto al derecho a la información, está el de negarse a recibir información y/o a proporcionar datos clínicos cuyo conocimiento considere perjudiciales para él; si se diera este caso, el paciente debería asumir que la ocultación de datos puede significar el riesgo de error o mayor dificultad diagnóstica o terapéutica y designará a la persona que le represente ante el médico.

b) El médico recibe al paciente, realiza la anamnesis, las exploraciones, solicita las pruebas diagnósticas y con los datos obtenidos elabora el juicio clínico, emite un diagnóstico y, de acuerdo con éste, propone un tratamiento; en todas estas acciones se guía por el respeto a la autonomía, lo cual incide en la legalidad del acto médico. Tiene el derecho de hacer la historia clínica, a que no se modifique, y a disponer de los medios para custodiarla. Tiene el deber de velar por la confidencialidad de los datos contenidos en ella, también, de aquellos pertenecientes a terceros y aportados a la historia en interés clínico del paciente; especial relevancia tiene su papel de garante respecto a los derechos de los pacientes menores o de las personas que padecen discapacidad, incluso ante los deseos de los progenitores o los responsables legales,

cuando estos son contrarios a lo que le es más favorable a estos pacientes (en estos casos puede recurrir al Ministerio Fiscal y la autoridad judicial). Debe instruir en este deber a quienes trabajen con él o se forman en su entorno. La ley (art. 18.3 LAPDC) le reconoce el derecho a reservarse un espacio para sus «anotaciones subjetivas».

c) El centro o institución proporciona los medios humanos y materiales para que se pueda desarrollar la asistencia que el paciente necesite; en algunas ocasiones proporciona, también, los medios terapéuticos, y tiene, por imperativo legal, la obligación de conservación y custodia de la historia clínica y el de proporcionar al médico los medios para hacerlo cuando esté en su poder. Las historias clínicas estarán disponibles y con posibilidad de que se reproduzcan en un formato legible. Es adecuado que los archivos y bases de datos de salud estén bajo la responsabilidad de un médico. En la medicina privada individual estas obligaciones conciernen al médico que presta la asistencia y genera la documentación clínica.

Cuando la historia clínica es manuscrita, será legible, y se evitarán siglas o abreviaturas que puedan favorecer errores o dificultad de comprensión.

Los profesionales que acceden a la historia clínica por participar en la asistencia del paciente deben reflejar su identidad en las anotaciones que aporten a la misma, ya que es preciso conocer quién es el autor del acto asistencial, así como la fecha y hora en que lo hace. Lo que quede por escrito debe mantener el mismo respeto al que se está obligado, entre compañeros, en el trato personal.

CUSTODIA DE LA HISTORIA CLÍNICA. DIGITALIZACIÓN E HISTORIA CLÍNICA

La custodia significa el deber de guardar la Historia Clínica preservando la confidencialidad de los datos que contiene y la seguridad del paciente. Esto es necesario cuando la historia clínica está en uso porque el paciente tiene vida activa en Atención Primaria, en Consultas Externas o en procesos de hospitalización más o menos prolongados.

El deber de custodia corresponde al centro y lo aplica a través de los Servicios de documentación clínica, habitualmente bajo la responsabilidad de un médico.

Estos Servicios se encargan de proporcionar, cada día a las Consultas externas las historias clínicas en papel que se han venido elaborando sobre el paciente al que se va a visitar; la información en ellas contenida se armoniza con la que consta digitalizada en la Historia Clínica informatizada. En el centro de Salud, la Historia clínica se suele consultar en su formato digital, mientras que en Hospitalización los datos de exploración y seguimiento que se generan se van incorporando por escrito, mientras que los resultados de las pruebas se incorporan desde los distintos Servicios de laboratorio, imagen, genética, etc., al formato digital.

La digitalización de las historias clínicas ha cambiado aspectos importantes de la relación médico-paciente; el paciente estaba habituado a mantener la atención del médico sobre su persona y sus palabras, por lo que ahora, la atención centrada en el ordenador en el que escribe y consulta, le hace sentirse marginado y en ocasiones desatendido; esto se debe subsanar manteniendo la necesaria comunicación personal con el paciente y defendiendo su libertad para dedicarle el tiempo que considere suficiente.

Todas las Comunidades Autónomas (CCAA) han instalado el programa informático que permite una ágil gestión de la información clínica; sin embargo, esto comporta algunos inconvenientes entre los que destacamos:

a) Los programas informáticos no son coincidentes, lo que hace imposible la intercomunicación entre CCAA, cuando el paciente necesita asistencia fuera de la suya propia,

b) Los riesgos de custodia de las bases de datos creadas tienen más dificultades, quedando bajo amenazas de virus que deformatean los programas y borran los datos contenidos. También son mayores las dificultades para su custodia y la garantía de la confidencialidad de los datos clínicos, aunque las exigencias de secreto, conservación y custodia siguen siendo las mismas. También al ámbito sanitario se han incorporado las tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC) lo cual ha traído ventajas e inconvenientes; el principal, el mayor riesgo para el derecho a la intimidad y confidencialidad del paciente como queda reflejado en el informe sobre *Preocupaciones en Seguridad del Paciente para*

las Organizaciones Sanitarias del Instituto ECRI americano, que recoge en primer lugar «1. Manejo de la Información en la Historia Clínica»; se trata de una información cada vez más extensa y más difícil de manejar en cuanto a su valoración, jerarquización y protección, lo que significa una necesidad más en la formación de los profesionales sanitarios (Diario Médico 20-26 de marzo de 2017).

Como primera afirmación, que completaremos más adelante, a las historias clínicas, sea cual sea el soporte en el que se encuentran registradas, sólo están autorizados a acceder, los profesionales que participan en la asistencia del paciente, según la ley y las normas deontológicas.

Recientemente, se ha publicado la Orden Ministerial SSI/81/2017, de 19 de enero por la que se publica el Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud, que aprueba el protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud. En esta norma se recoge algo que ya era conocido, que los estudiantes de Medicina no pueden acceder a las historias clínicas, protegidas por el derecho a la intimidad, la dignidad y confidencialidad; sus tutores los formarán en estos deberes y armonizarán la docencia con el anonimato del paciente. Lo que es criticable de esta Orden, es que disponen lo mismo para los Médicos Residentes de primer año, cuando se trata de profesionales en posesión del título de Licenciados o Graduados, que capacita para el ejercicio autónomo de la profesión y que está reconocido por normas de superior rango a la citada Orden (Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias); por ello, desde la Comisión Central de Deontología ya hemos instado a la Organización Médica Colegial (OMC) a defender este derecho de los médicos.

Los profesionales sanitarios, que trabajan en la sanidad pública tienen asignada una clave de acceso al sistema informático que opera en su Comunidad, lo que le permite entrar en las historias clínicas de los pacientes; esta consulta, así como cualquier anotación o modificación deja «huella informática», quedando el profesional identificado electrónicamente. Es contrario a la ley y a la deontología médica consultar una historia clínica de un paciente en cuya atención y cuidados no se participa; esta circunstancia ha dado ya lugar a condenas graves a profesionales que han consultado datos clínicos sin cumplir los requisitos para ello. Algunos hospitales han introducido, como indicador de calidad asistencial, la revisión de historias clínicas (elegidas al azar) para verificar quienes

se han introducido en los contenidos de las mismas y si contaban con la necesaria autorización.

La confidencialidad de los datos clínicos impone al médico, no solo su deber de secreto, sino el instruir a quienes trabajan junto a él en este deber ético-deontológico; lo anterior se acompaña y complementa con la adecuada custodia de la historia clínica mientras está bajo su cuidado, siendo obligación del centro proporcionarle los medios para que dicha custodia se ejerza con seguridad; cuando deja de ser el responsable, se preocupará de que continúe la cadena de custodia, habitualmente por el Servicio de documentación clínica de la institución o por quienes corresponda (si esto no sucede, cabe la comunicación al Colegio Profesional).

CONSERVACIÓN

La conservación de la historia clínica es también un deber legal y deontológico. Conservar la Historia clínica significa mantenerla en buen estado para que pueda ser utilizada, pudiendo variar el soporte, aunque con la exigencia de que llegado el caso, los soportes digitales permitan su reproducción e impresión. Corresponde a la dirección de los centros la conservación de la Historia clínica.

La ley estatal (41/2002, ADOIDC) impone un tiempo de conservación mínimo de cinco años a partir del alta del último proceso asistencial, aunque algunas Comunidades Autónomas aumentan este periodo de tiempo (veinte años en Cataluña) y llegan a hacerlo indefinido para algunos documentos (País Vasco respecto al consentimiento informado, Informe quirúrgico, asistencia al parto, etc.).

En la medicina privada, los médicos son responsables de la gestión y custodia de la documentación asistencial que generen y la conservarán con respeto a la legislación y mientras se considere favorable para el paciente. Cuando cesen en su actividad las entregarán a los pacientes y en los casos de dudas se asesorarán en el Colegio profesional. La medicina ha logrado conocimientos importantes a través de Historias clínicas que permitieron la consulta de sus datos años después, cuando los avances científicos permitieron una reevaluación científica de las mismas (identificación del SIDA), por ello y, desde el punto de vista deontológico de hacer lo más favorable para los pacientes, se recomienda que su conservación se mantenga más allá, incluso, de los 20 años exigidos por alguna legislación autonómica. Una forma adecuada de conservación es la disociación entre los datos clínicos y la identidad del paciente.

ACCESO A LA HISTORIA CLÍNICA Y USOS DE LA MISMA

El acceso a la historia clínica, o conocimiento de sus contenidos, está regulado conforme a la protección de la intimidad y la reserva que deben tener los datos de carácter personal, sin embargo, en la práctica se plantean situaciones en las que proteger este derecho entra en conflicto con derechos o intereses de terceros o con el bien común (enfermedades infecto-contagiosas, paciente con intenciones homicidas hacia otros, etc.). A este respecto, el Tribunal Constitucional dice que se decidirá lo que produzca el menor daño posible siguiendo un criterio estricto de proporcionalidad, siendo siempre mayor el beneficio que se produce que el daño por vulnerar el derecho a la intimidad. La Ley 41/2002, en su artículo 7.1. dice: *«toda persona tiene derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización amparada por la ley»* (bases de datos de ADN de delincuentes sexuales, enfermedades infecto-contagiosas, etc.). Por tanto, el médico podrá revelar datos confidenciales del paciente sin incurrir en falta deontológica sólo en situaciones muy concretas en que la ponderación de los derechos en conflicto se incline del lado del bien común o la protección específica del derecho a la salud y a la integridad psicofísica y la vida. En los casos concretos, en su ejercicio profesional, el médico lo hará dando, siempre, la oportunidad al afectado de ser él mismo el que dé la información a quienes deban conocer el dato clínico que les permita proteger mejor su salud e integridad; cuando el médico intervenga lo hará de forma prudente, restringida, discreta y revelando sólo lo justo y necesario y a quienes le autorice la ley o corran el riesgo específico; en la práctica, se ofrecerá al paciente para colaborar en la transmisión de la información o de las medidas de carácter preventivo que estén indicadas para el paciente y para quienes corran el riesgo de contagio. En los casos especiales de los pacientes psiquiátricos con riesgo de agresiones, será difícil contar con el paciente, por lo que el médico valorará la situación de riesgo real y decidirá contando con las propias personas que estén en peligro e, incluso con la policía; aquí cabe siempre la posibilidad de un internamiento, para tratamiento, sin consentimiento del paciente, en su beneficio y en el de terceros, este internamiento estará bajo autorización judicial (art. 763 de la Ley de Enjuiciamiento Civil) .

En términos generales, como hemos indicado, el paciente y las personas que él designe en su representación, tienen derecho de acceder a la historia clínica y de obtener una copia de la misma, con la excepción

de lo que se haya consignado como «anotaciones subjetivas» del médico. Son casos particulares los de las personas que están incapacitadas, o cuando se trate de personas discapacitadas que requieran especial protección, en cuyos casos, el médico debe participar más activamente en la protección de su derecho a la intimidad, quedando restringido el acceso a la Historia clínica a quién sea su tutor o el responsable legal de sus cuidados y cuente con su representación. El fallecimiento de la persona no elimina la restricción para acceder a su Historia clínica; en el caso de que un familiar solicite información sobre datos de salud del fallecido porque sean relevantes para su salud (información genética), se facilitará estrictamente la información necesaria, pero no deberá tener acceso directo a la historia completa.

La confidencialidad es también un derecho de los menores, de forma que los padres tienen derecho a acceder a la historia clínica al tiempo que deben proteger los datos de la misma. Los mayores de 16 a 18 años, pueden solicitar el derecho, incluso ante sus padres al secreto, el médico debe respetarlo a no ser que se trate de una situación de riesgo grave que deba ser conocida por los padres para que puedan tomar decisiones al respecto (según lo dispuesto por la ley 26/2015 de protección jurídica de la infancia y la adolescencia).

Con respecto a terceras personas la historia estará a disposición de los médicos y otros profesionales sanitarios que participen en los cuidados y terapias del paciente, no podrá ser consultada, ni utilizados sus datos por profesionales que no formen parte del equipo médico-asistencial del paciente.

Ya hemos indicado la necesidad de contar con la autorización del paciente para recabar sus datos y archivarlos en formato digital, tratarlos o transferirlos. Por tanto, el uso de la historia clínica con fines docentes, de investigación o de organización sanitaria, es legal, pero siempre que se haya solicitado la autorización correspondiente al paciente.

Cuando se usa la Historia clínica para investigación, además de la autorización del paciente, se deberá someter el proyecto a la aprobación del Comité Ético de investigación clínica que vela por los derechos de los sujetos de investigación.

El uso de la historia clínica con fines de inspección, organización sanitaria o de la calidad y eficiencia asistencial es lícito; se recomienda desde la perspectiva deontológico que estos estudios y revisiones se hagan bajo la supervisión de un médico y que se mantenga protegida la identidad de los pacientes

En todos los casos anteriores, se trabajará con bases de datos disociadas, constando una clave para el nombre, y la clave en otro archivo junto a los datos clínicos de manera que siempre quede preservada la identidad del paciente. Esto se aplica a las publicaciones científicas, necesitándose un permiso expreso y concreto para las imágenes que pueden permitir la identificación del paciente.

LA HISTORIA CLÍNICA COMO MEDIO DE PRUEBA

El uso judicial de la historia clínica es un tema diferente en el que es fundamental distinguir si se trata del ámbito penal o derecho público, en el que la historia clínica va a constituir siempre un medio de prueba sobre la naturaleza delictiva de la conducta que se enjuicia (homicidio, delito de lesiones, delito de lesiones al feto, delito aborto, delito de manipulación genética, etc.). A menudo, estos delitos están relacionados con denuncias por mal praxis médica.

En estos casos, de naturaleza penal, se debe entregar la historia clínica por parte del médico o del centro; a veces los pacientes recurren a la denuncia por vía penal, porque encuentran menos obstáculos para obtener la copia de la Historia clínica. La precaución deontológica, en estos casos, estaría en informar al juez de la existencia en la misma de datos, que siendo irrelevantes para la causa investigada, son sensibles por lo que podrían segregarse del total del documento. Una vez que la historia se halla en posesión del Juez, será éste el garante de su custodia y preservación del secreto.

En los procedimientos civiles (derecho privado) la historia clínica no tiene que proporcionarse a petición judicial. El médico obtuvo los datos en una relación médico-paciente y con la base de la confianza del paciente en la confidencialidad y el secreto, respecto a los mismos. Es frecuente que estos conflictos aparezcan en el ámbito familiar (separaciones, asignación de guarda y custodia de hijos, etc.) en cuyos casos es lícito que el Juez necesite datos de salud en los que apoyar su sentencia, pero lo adecuado será que las partes propongan una prueba pericial y que sea en una exploración «ad hoc» cuando se determine el estado de salud (mental o física) de la persona en cuestión bajo los requisitos de consentimiento de la prueba pericial. También son frecuentes los casos laborales por interés del propio paciente para temas de invalideces, incapacidades, etc.; en estos casos suele ser el propio paciente el que aporta

la documentación médica en su propio interés y el médico se ve citado en el Juzgado como testigo-perito (fórmula que lo releva de su deber de secreto y que ahorra al paciente el pagar una pericia médica expresa). Cuando concurra en la Sala, el médico advertirá que los datos proceden de actos médicos asistenciales y no periciales y responderá con la discreción y limitación de datos que le sea posible. El Código de Deontología Médica ya advierte de lo inapropiado de la figura del testigo-perito (Ley de Enjuiciamiento Civil, 2002)

El hecho de que el médico se enfrente, en ocasiones, a la realidad de que lo que ha escrito en la historia clínica se vuelve en su contra, ante situaciones de reclamación, puede llevarlo a una actitud defensiva, con anotaciones escuetas y parcas en contenidos, a este respecto hemos de insistir en que no es acorde con los deberes deontológicos redactar la historia clínica pensando en una posible reclamación judicial a lo que se añade el carácter de ilegal modificar falsamente datos ya consignados o consignar datos falsos a sabiendas. Al contrario, anotaciones claras sobre información transmitida, valoración de pruebas, razonamientos sobre los juicios diagnóstico, etc., y en definitiva una transcripción honrada sobre las propias incertidumbres del médico, significan apoyos importantes ante una posible reclamación.

LAS ANOTACIONES SUBJETIVAS EN LA HISTORIA CLÍNICA

El médico puede expresar, en la historia clínica del paciente, juicios personales, denominados «anotaciones subjetivas» en la Ley 41/2002, sobre las que consideramos, es adecuado hacer algunas precisiones. Suelen ser opiniones, impresiones, interpretaciones, percepciones o conjeturas sobre algunas observaciones o informaciones, procedentes del paciente o su entorno familiar, referidas a estos o a la propia relación médico-paciente. Se trata de un tipo de información (no esencial ni necesaria para otros profesionales que asistan al paciente), que aunque tenga relación con la asistencia, merece tener la consideración de «reservada» y «personal», para que quede fuera del contenido de la historia clínica al que el paciente o personas autorizadas tienen derecho de acceso y conocimiento; así, la información queda como privativa del profesional sanitario que la genera y no forma parte de la copia de la historia clínica que se proporciona al paciente o a otras instancias (juzgado, inspección).

Estas anotaciones subjetivas se producen con más frecuencia en pacientes en tratamiento con psicoterapias, o conflictivos, o con patologías mentales, así: interpretaciones psicológicas o dinámicas de la relación médico-paciente (transferencia y contratransferencia), sospecha de falsedad en la información, de infidelidades terapéuticas (visita a curandero, terapias alternativas ...) por parte del paciente, etc., o bien, datos que pueden ser aportados por terceras personas y deben ser conocidos por el médico, pero no es adecuado que el paciente conozca quien es la fuente de información por los conflictos que puede generar esta circunstancia. Excepcionalmente se podría considerar una anotación subjetiva el razonamiento de una toma de decisión respecto a una prueba o a un tratamiento, ya que esto habitualmente es más propio del diagnóstico diferencial y el juicio clínico final, datos habituales del contenido general de la historia clínica. Cuando el profesional lo considere puede autorizar la publicidad de las anotaciones subjetivas que haya generado. En la historia clínica estas anotaciones deben figurar en folio bien diferenciado que se identifique fácilmente (color específico); en la historia clínica informatizada se localizan en un apartado encriptado al que sólo accede el médico que las ha generado.

LA HISTORIA CLÍNICA LABORAL

El trabajo confiere a las personas una situación particular que tiene su propia protección legal. La protección de la salud en el ámbito laboral se regula para la prevención de Accidentes de Trabajo y de Enfermedades Profesionales, entidades nosológicas con criterios diagnósticos y asistenciales particulares. En general las personas trabajadoras tienen su propia historia clínica laboral, en la que se registran los resultados de la «vigilancia de la salud» o reconocimientos médicos de control, así como todas las circunstancias asistenciales relacionadas con el trabajo que se realiza y los riesgos derivados del mismo.

No obstante, hemos de señalar que todo lo dicho en este artículo respecto a la historia clínica le es aplicable a la historia clínica laboral, e insistimos de forma particular en el derecho a la intimidad y confidencialidad del trabajador, que puede entrar en conflicto, en ocasiones, con el derecho a la salud colectiva del resto de los trabajadores, lo que exige especial cuidado en el análisis legal y ético-deontológico de los casos particulares.

PROTECCIÓN DEONTOLÓGICA DE LA HISTORIA CLÍNICA

El artículo 19 del CDM recuerda los deberes respecto a la historia clínica, que debemos tener siempre presentes: el deber de redactarla («1. Los actos médicos quedarán registrados en la correspondiente historia clínica. El médico tiene el deber y el derecho de redactarla.») Contenido y finalidad («1... incorporará la información que se considere relevante para el conocimiento de la salud del paciente, con el fin de facilitar la asistencia sanitaria. 2. la historia clínica se redacta y conserva para la asistencia del paciente. Es conforme a la Deontología Médica el uso del contenido de la historia clínica para su análisis científico, estadístico y con fines docentes y de investigación siempre que se respete rigurosamente la confidencialidad de los pacientes y las restantes disposiciones de este Código que le puedan afectar»). Custodia y conservación («3. El médico y, en su caso, la institución para la que trabaja, están obligados a conservar la historia clínica y los elementos materiales de diagnóstico, mientras que se considere favorable para el paciente, y en todo caso, durante el tiempo que dispone la legislación estatal y autonómica. Es muy recomendable que el responsable de un servicio de documentación clínica sea un médico. 4. Cuando un médico cesa en su trabajo privado, las historias clínicas se pondrán a disposición de los pacientes que lo soliciten para que estos puedan aportarlas al médico al que encomiendan su continuidad asistencial. En caso de duda deberá consultar a su Colegio», 5. El médico tiene el deber de facilitar, al paciente que lo pida, la información contenida en la historia clínica y las pruebas diagnósticas realizadas. Este derecho del paciente quedaría limitado si se presume un daño a terceras personas que aportaron confidencialmente datos en interés del paciente. Las anotaciones subjetivas que el médico introduzca en la historia clínica son de su exclusiva propiedad. 6. El acceso a la historia clínica de pacientes fallecidos solo se permitirá a personas con vinculación familiar o de hecho con el paciente, y siempre que éste no lo hubiera prohibido expresamente. 7. Es deber del médico, si el paciente lo solicita, proporcionar a otros colegas los datos necesarios para completar el diagnóstico o el tratamiento, así como facilitar el examen de las pruebas realizadas. 8. El deber deontológico de colaborar en los estudios de auditorías económicas o de gestión no obliga al médico a remitir a las aseguradoras médicas el informe clínico del paciente. 9. La historia clínica electrónica sólo es conforme a la ética cuando asegura la confidencialidad de la misma, siendo deseables los registros en bases descentralizadas».

BIBLIOGRAFÍA RELATIVA A LOS DERECHOS DE LOS PACIENTES Y A LA DOCUMENTACIÓN CLÍNICA

- L. A. Muñozerro. Código de Deontología Médica, 1ª edición. Ediciones FAX. Madrid 1934.
- Código de Ética y Deontología Médica. Guía de Ética Médica. Organización Médica Colegial (OMC), 2011.
- P. Laín Entralgo. La Historia Clínica.
- M. Castellano Arroyo. Problemática de la Historia Clínica. Información y Documentación Clínica, Vol. I. ISSN: 1137-3520. Escuela Judicial. Consejo General del Poder Judicial, 1998.
- Ley 14/1986 General de Sanidad.
- Ley 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).
- Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de Medidas de Seguridad de los Ficheros Automatizados que contengan Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002, de 14 de abril, básica reguladora de la autonomía del paciente, derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- Directiva Europea 95/46 (de Protección de Datos Personales) del Parlamento Europeo y del Consejo de 24 de octubre de 1995, que introduce el *derecho al olvido* -eliminación o bloqueo de datos en algunas circunstancias (Sentencia del Tribunal de la Unión Europea de 13 de mayo de 2014).
- Ley 26/2015 de Protección jurídica de la infancia y la adolescencia.
- Orden Ministerial SSI/81/2017 de 19 de enero. Acuerdo de la Comisión de Recursos Humanos del Sistema Nacional de Salud.
- M. Castellano Arroyo, E. González Hernández, Estudio comparado de la regulación del derecho a la información en las Comunidades Autónomas Españolas. Actualidad Médica, nº 780 Mayo/Agosto 2010.
- M. Castellano Arroyo; A. Arenas López. Conocimiento y cumplimiento de los profesionales sanitarios del derecho del paciente a la información clínica. Revista Española de Medicina Legal, Volumen 38, Num. 1 Enero-Marzo 2012.
- M. Castellano Arroyo, E. González Hernández. El derecho a la intimidad del paciente: Estudio de su regulación en las Comunidades Autónomas españolas. Actual. Med. Vol. 97/2012/ nº 786. Mayo/Agosto 2012.
- M. Castellano Arroyo. La Historia Clínica. En Gisbert Calabuig. Tratado de Medicina Legal. Ed.: E. Villanueva Cañadas, 7ª edición. Masson. Barcelona 2018.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 16 DE MAYO DE 2017

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

**APORTACIÓN DE LA HISTOLOGÍA A LA MEDICINA
CLÍNICA¹**

***CONTRIBUTION OF HISTOLOGY TO CLINICAL
MEDICINE***

Por el Excmo. Sr. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Académico de Número

Resumen

El objetivo del presente trabajo es exponer la contribución de la histología actual a la medicina clínica. Tres son los ámbitos de aportación fundamentales: la histología descriptiva que aporta un mejor conocimiento de la estructura microscópica de los tejidos y que constituye una aportación esencial al diagnóstico histopatológico; la histología funcional que, con distintas técnicas histoquímicas y de cultivo, aporta un conocimiento dinámico de los tejidos y por tanto un conocimiento básico para la investigación etiopatogénica de las enfermedades y, finalmente, la histología constructiva, capaz de construir y generar tejidos artificiales, que aporta una innovadora herramienta terapéutica. En la presentación se identifican ejemplos llevados a cabo en estos tres ámbitos en el Departamento de Histología de la Universidad de Granada: el desarrollo de una nueva técnica histológica para diagnosticar lesiones melánicas, la in-

¹ En el desarrollo de las investigaciones histológicas han participado los profesores Miguel Alaminos Míngorance, académico correspondiente de la RANM y Victor Carriel Araya. Los estudios han sido parcialmente financiados con el proyecto SAS PI-0273-2010 y el Grupo de Investigación de Ingeniería tisular CTS 115 de la Junta de Andalucía.

ducción de transdiferenciación de células madre en cultivos y la histoquímica para establecer la etiopatogenia de una cardiomiopatía ventricular izquierda arritmogénica grave y la generación por ingeniería tisular de un nuevo modelo de piel artificial para el tratamiento de grandes quemados.

Abstract

The aim of this paper is to present the contribution of current histology to clinical medicine. Three are the main areas of contribution: descriptive histology that provides a better knowledge of the microscopic structure of tissues and which constitutes an essential contribution to histopathological diagnosis; functional histology that, using different histochemical and culture techniques, provides a dynamic approach of the tissues and therefore a basic knowledge for the etiopathogenic investigation of the diseases and, finally, the constructive histology, capable of generating artificial tissues, which represent an innovative therapeutic tool. In the paper three examples for the contributions, carried out in the Department of Histology of the University of Granada, are identified: the development of a new histological technique to improve the diagnose of pigmented lesions, the induction of stem cell transdifferentiation in cultures and the histochemistry to establish the etiopathogeny of a severe arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy and the generation, by tissue engineering, of a new artificial skin model for the treatment of severe burns.

INTRODUCCIÓN

La medicina, en su tránsito desde el empirismo a la ciencia, ha demandado progresivamente la investigación del cuerpo humano. En dicha investigación ha progresado extraordinariamente en los dos últimos siglos a través de la mirada anatómica, la mirada histológica y la mirada fisiológica del cuerpo humano (Campos *et al.*, 2016). En lo que a la mirada histológica se refiere la medicina se ha enriquecido con el conocimiento de la estructura microscópica del cuerpo humano a través de los numerosos instrumentos amplificantes que el avance de la física ha ido progresivamente desarrollando, y a través de las distintas técnicas histológicas, histoquímicas, inmunohistoquímicas y de cultivos celulares que han hecho posible la identificación estructural y funcional de los tejidos. En los últimos treinta años, la medicina se ha enriquecido también con la ingeniería tisular, esto es con el conocimiento de los tejidos artificiales y por tanto con la estructura y función de los posibles sustitutos a los tejidos corporales nativos.

La histología, por todo ello, realiza en este momento una triple aportación a la medicina: la histología descriptiva que aporta un mejor co-

nocimiento de la estructura microscópica de los tejidos y que constituye una aportación esencial al diagnóstico, especialmente al diagnóstico histopatológico. La histología funcional que, con distintas técnicas histoquímicas y de cultivo, aporta un conocimiento dinámico de los tejidos y que constituye una aportación fundamental para la investigación etiopatogénica de las enfermedades y, finalmente, la histología constructiva, capaz de construir y generar tejidos artificiales, que constituye una aportación innovadora y útil para la terapéutica.

En la presente comunicación a la Real Academia describiremos un ejemplo de cada una de estas tres modalidades realizadas en un Departamento de Histología. En concreto en el Departamento de Histología de la Facultad de Medicina de Granada que tengo el honor y la responsabilidad de dirigir.

APORTACIÓN AL DIAGNOSTICO

El ejemplo de aportación al diagnóstico que presentamos es el desarrollo de una nueva técnica histológica que tiene por objeto mejorar el diagnóstico histopatológico de las lesiones melánicas. Dicha técnica ha sido publicada en el *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* y ha probado su eficacia en el diagnóstico diferencial de numerosas patologías (Carriel *et al.*, 2011). Las lesiones de origen melanocítico, benignas o malignas, entre ellas lesiones proliferativas melanocíticas congénitas o adquiridas e incluso el melanoma, tienen características morfológicas, histoquímicas e inmunohistoquímicas comunes (Houghton y Polsky, 2002; Srivastava *et al.*, 2003; Murali *et al.*, 2009). El diagnóstico diferencial es fundamentalmente morfológico e inmunohistoquímico y la identificación de la melanina es necesaria cuando el pigmento es escaso y existen otros pigmentos (Stevens y Lowe, 2000; Murali *et al.*, 2009). Aunque el método de Fontana Masson es eficaz para la demostración y la identificación del pigmento de melanina (Bancroft y Gamble, 2008; Kuznitzky *et al.*, 2003), la evaluación de los parámetros histológicos es muy difícil en muchos casos. Se trata de casos de difícil diagnóstico debidos a la indiferenciación de las células neoplásicas, a una pigmentación deficiente y, en ocasiones, a la presencia de otros pigmentos.

En el trabajo, al que se ha hecho referencia, se describe un nuevo método que combina el Fontana Masson convencional con el método histoquímico de picrosirius. La combinación indicada permite la evaluación

simultánea de las características histológicas del tejido, la identificación y distribución del pigmento melánico y la identificación de las bandas de colágena que conforman el estroma. El método de Fontana Masson se basa en la reducción de la plata amoniacal a plata metálica debido a la melanina presente en los melanosomas. El producto de la reacción es un precipitado negro insoluble, que facilita la identificación por la microscopía óptica. El colorante rojo sirio, de la técnica de picrosirius, de carácter aniónico, interrelaciona con la superficie catiónica de las fibras de colágena intensificando el color rojo y mejorando la birrefringencia de las mismas (Junqueira *et al.*, 1979; Montes y Junqueira 1991; Trau *et al.*, 1991). Se trata de una técnica rápida, simple y barata que puede incorporarse con eficacia a la práctica clínica. El estudio se llevó a cabo en 52 biopsias con lesiones melanocíticas que fueron catalogadas como melanomas, nevus rojo, nevus azul, nevus melanocítico intradérmico, nevus junctional, nevus displásico, nevus compuesto y nevus de Spitz aparte de controles de piel ortotópica.

APORTACIÓN A LA ETIOPATOGENIA

El caso que presentamos como ejemplo de aportación histológica a la etiopatogenia es la contribución realizada en nuestro laboratorio para el esclarecimiento de la causa y los mecanismos que generan la cardiomiopatía ventricular izquierda arritmogénica grave. Los resultados pormenorizados de dicha investigación van a ser publicados en la revista *Circulation* (Bermudez Jiménez *et al.*, 2017).

La miocardiopatía arritmogénica es una patología genética que constituye una causa prevalente de muerte súbita en jóvenes y atletas. Se han identificado hasta el momento como origen de la misma mutaciones de genes que codifican proteínas desmosómicas: desmoplaquina (*DPS*), desmogleina (*DSG2*), desmocolina (*DSC2*), placoglobina (*JUP*), y placofilina (*PKP2*). Las mutaciones de gen *DES* de desmina, filamento intermedio presente en el citoesqueleto, genera también importantes alteraciones a nivel cardiaco (Berte *et al.*, 2015; (Sen-Chowdhry *et al.*, 2008; Capetana-kiet *al.*, 2015).

En el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Granada (Dr. Juan Jiménez Jaimez) se ha identificado en una familia con historia clínica de muerte súbita, bloqueo auriculo-ventricular, trasplante cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva, etc., una nueva mutación vinculada a

desmina, (*DES-p.E401D*), no registrada en bases de datos que está relacionada con miocardiopatía arritmogénica ventricular izquierda con grados variables de sintomatología y gravedad (Bermudez Jiménez *et al.*, 2017).

Los estudios microscópicos se realizaron a dos niveles: a nivel histológico e histoquímico en muestras de pacientes y controles y en cultivos celulares de células madre mesenquimales ortotípicas y transdiferenciadas a cardiomiocitos de pacientes y controles. Los estudios histológicos e histoquímicos pusieron de relieve en el tejido cardiaco, procedente de trasplante, incremento de los espacios perinucleares de los cardiomiocitos, variabilidad en el volumen celular, discos intercalares menos prominentes y menor presencia de miofibrillas contráctiles, las cuales ofrecían un patrón más distorsionado que los controles. Histoquímicamente el patrón de distribución tintorial de la desmina fue homogénea en ambos casos si bien con una expresión más débil en los discos intercalados de las muestras del tejido cardiaco portador de la mutación. Asimismo en este caso la expresión en los discos intrrecalares de desmoplaquina fue más débil. En las células cultivadas se observó un crecimiento más lento de las células procedentes de pacientes portadores de la mutación así como una importante alteración de la adhesión al formar patrones reticulares con espacios intercelulares a diferencia de la confluencia que forman las células control. Estudios cuantitativos realizados mediante qRT-PCR han permitido demostrar que la expresión de genes de desmina, en las células diferenciadas a cardiomiocitos a partir de las células madre mesenquimales, se incrementa significativamente ($p < 0.02895$) en relación con la expresión de los cardiomiocitos diferenciados de células madre procedentes de portadores de la mutación *DES-p.E401D*. (Bermudez Jiménez *et al.*, 2027).

La alteración de la desmina en los cardiomiocitos, afecta al citoesqueleto celular así como a numerosas estructuras del sarcoplasma con los que dicho filamento intermedio está conectado: núcleo, miofibrillas, mitocondrias y discos intercalares. En estos últimos la desmina está vinculada a la desmoplaquina (Lapouge *et al.*, 2006), también afectada en nuestro estudio histoquímico. Todo este conjunto de fenómenos pone de relieve el mecanismo etiopatogénico básico de la miocardiopatía ventricular izquierda arritmogénica grave que estamos considerando. La investigación histológica puede por tanto contribuir a esclarecer, mediante la aplicación de distintas técnicas de naturaleza microscópica, algunos de los mecanismos etiopatogénicos que se desarrollan a nivel celular y tisular.

APORTACIÓN A LA TERAPÉUTICA

La utilización de piel artificial generada en nuestro Departamento por ingeniería tisular constituye el ejemplo de aportación a la terapéutica que vamos a exponer. La descripción pormenorizada del nuevo modelo de piel artificial fue publicada en la revista *Cell Tissue Organs* (Carriel *et al.*, 2012).

Se trata de un modelo de piel artificial generado mediante poblaciones de queratinocitos y fibroblastos procedentes de biopsias y de un nuevo biomaterial de fibrina y agarosa. Las células procedentes de biopsia se aíslan y expanden mediante digestión enzimática y fragmentación y la utilización de cultivos específicos (Carriel *et al.*, 2012). El biomaterial de fibrina agarosa constituye el sustrato de la dermis y ha probado su eficacia en distintos modelos de tejidos artificiales tanto en lo que a su biocompatibilidad se refiere como a sus propiedades biomecánicas (Alaminos *et al.*, 2006; Sánchez-Quevedo *et al.*, 2007; Carriel *et al.*, 2014, Campos F *et al.*, 2016). Estas características convierten al modelo de piel artificial en un producto muy biomimético apto para su traslación a la clínica.

Tras el proceso de biofabricación se somete la piel artificial, construida con el biomaterial de fibrina-agarosa, a un proceso de compresión plástica para disminuir la hidratación y mejorar las propiedades físicas (Scionti *et al.*, 2014). Asimismo se realizan todos los estudios de control de calidad *ex vivo* e *in vivo* —de viabilidad, histológicos, genéticos y reológicos— necesarios para garantizar la idoneidad de la piel elaborada.

La aplicación de este modelo de piel artificial se ha llevado a cabo por primera vez tras la autorización de la Agencia Española del Medicamento, a través de la exención hospitalaria por uso compasivo, en una paciente de 29 años con quemaduras del 75%. Tras la toma de dos muestras cutáneas de 3 x 3 cm de la zona de espina iliaca se procede a la elaboración piel artificial de acuerdo con el protocolo arriba indicado. Dicha elaboración se lleva a cabo en condiciones de calidad farmacéutica y en sala GMP de la red de la Iniciativa andaluza en terapias avanzadas. Tras la generación de las láminas de piel se realiza la cobertura de las quemaduras que se fija mediante ágrafes y tules grapados. La evolución permitió dar de alta a la paciente semanas después del tratamiento. Este proceder terapéutico, que se lleva a cabo con tejidos generados por ingeniería tisular, y del que la terapéutica con piel artificial es un buen ejemplo, representa una tercera y fundamental aportación de la histología actual a la medicina del siglo XXI.

Es, en consecuencia esta orientación hacia el diagnóstico, la etiopatogenia y la terapéutica, la que debe marcar el horizonte de una disciplina, que surgida en el siglo XIX al amparo del desarrollo de los instrumentos amplificantes, ha ido progresivamente alcanzando nuevas metas en su contribución al saber médico y, por tanto, al desarrollo y la aplicación del mismo al servicio de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- ALAMINOS M, DEL CARMEN SÁNCHEZ-QUEVEDO M, MUÑOZ-AVILA JI, SERRANO D, MEDIALDEA S, CARRERAS I, CAMPOS A (2006). Construction of a complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold. *Invest.Ophthalmol. Vis. Sci.* 47(8):3311-7.
- BANCROFT JD, GAMBLE M (2008). *Theory and practice of histological techniques.* 6th ed. London: Churchill Livingstone.
- BERMUDEZ JIMENEZ F, CARRIEL V, BRODEHL A, ALAMINOS M, CAMPOS A, SCHIRMER I, MILTING H, ALVAREZ B; ALVAREZ M, LOPEZ-MONSERRAT S, GARCÍA GUSTIANINI D, MONSERRAT L, TERCEDOR SANCHEZ L, JIMENEZ-JAIMEZ J. (2017) The novel desmin mutation p.Glu401Asp impairs filament formation, disrupts cell membrane integrity and causes severe arrhythmogenic left ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* (aceptado para publicación).
- BERTE B, DENIS A, AMRAOUI S, YAMASHITA S, KOMATSU Y, PILLOIS X, SACHER F, MAHIDA S, WIELANDTS JY, SELLAL JM, FRONTERA A, AL JEFARI N, DERVAL N, MONTAUDON M, LAURENT F, HOCINI M, HAÏSSAGUERRE M, JAÏS P, COCHET H (2015). Characterization of the Left-Sided Substrate in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 8:1403-12.
- CAMPOS F, BONHOME-ESPINOSA A, GARCÍA-MARTÍNEZ L, GARCÍA-DURÁN JD, LÓPEZ-LÓPEZ M, ALAMINOS M, SÁNCHEZ-QUEVEDO MC, CARRIEL V (2016). *Ex vivo* characterization of a novel tissue-like cross-linked fibrin-agarose hydrogel for tissue engineering applications. *BiomedicalMaterials.* 11(5):055004.
- CAPETANAKI Y, PAPATHANASIOU S, DIOKMETZIDOU A, VATSELLAS G, TSIKITIS M (2015). Desmin related disease: a matter of cell survival failure. *Curr. Opin. Cell Biol.* 32:113-120.
- CARRIEL VS, ANEIROS-FERNANDEZ J, ARIAS-SANTIAGO S, GARZÓN IJ, ALAMINOS M, CAMPOS A (2011). A novel histochemical method for a simultaneous staining of melanin and collagen fibers. *J. Histochem. Cytochem.* 59(3):270-7.
- CARRIEL V, GARZÓN I, JIMÉNEZ JM, XIMENES OLIVEIRA AC, ARIAS-SANTIAGO S, CAMPOS A, SÁNCHEZ-QUEVEDO MC, ALAMINOS M (2012). Epithelial and Stromal Developmental Patterns in a Novel Substitute of the Human Skin Generated with Fibrin-Agarose Biomaterials. *Cell Tissue Organs* 196(1):1-12.
- CARRIEL V, ALAMINOS M, GARZÓN I, CAMPOS A, CORNELISSEN M (2014). Tissue engineering of the peripheral nervous system. *Expert. Rev.Neurother.* 14(3):301-18.
- HOUGHTON AN, POLSKY D (2002). Focus on melanoma. *Cancer Cell.* 2:275-8.

- KUZNITZKY R, GARAY L, KURPIS M, RUIZ A (2003). Melanoma Amelanótico. *Me. Cutan.Iber. Lat. Am.* 31(3):202-5.
- LAPOUGE K, FONTAO L, CHAMPLIAUD MF, JAUNIN F, FRIAS MA, FAVRE B, PAULIN D, GREEN KJ, BORRADORI L (2006). New insights into the molecular basis of desmoplakin and desmin-related cardiomyopathies. *J.CellSci.* 119:4974-85.
- MONTES GS, JUNQUEIRA LC (1991). The use of the picosirius polarization method for the study of the biopathology of collagen. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 3:3-11.
- MURALI R, MCCARTHY SW, SCOLYER RA (2009). Blue Nevi and related lesions. *Adv. Anat.Pathol.* 16(6):365-81.
- SANCHEZ-QUEVEDO MC, ALAMINOS M, CAPITAN LM, MOREU, G, GARZON I, CRESPO PV, CAMPOS A (2007). Histological and histochemical evaluation of human oral mucosa constructs developed by tissue engineering. *Histol. Histopathol.* 22:631-640.
- SCIONTI G, MORAL M, TOLEDANO M, OSORIO R, DURÁN JD, ALAMINOS M, CAMPOS A, LÓPEZ-LÓPEZ MT (2014). Effect of the hydration on the biomechanical properties in a fibrin-agarose tissue-like model. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 102(8):2573-82
- SEN-CHOWDHRY S, SYRRIS P, PRASAD SK, HUGHES SE, MERRIFIELD R, WARD D, PENNELL DJ, MCKENNA WJ (2008). Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy: An Under-Recognized Clinical Entity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52:2175-87.
- SRIVASTAVA A, RALHAN R, KAUR J (2003). Angiogenesis in cutaneous melanoma: pathogenesis and clinical implications. *Microsc. Res. Tech.* 60(2):208-24.
- STEVENS A, LOWE J (2000). *Pathology.* 2nd ed. Edinburgh, UK: Mosby.
- TRAU H, DAYAN D, HIRSCHBERG A, HISS Y, BUBIS JJ, WOLMAN M (1991). Connective tissue nevi collagens: study with picosirius red and polarizing microscopy. *Am. J.Dermatopathol.* 4:374-7.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 23 DE MAYO DE 2017

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

**JUSTO COVALEDA ORTEGA (1908-1964): UN EXIMIO
MICROBIÓLOGO ESPAÑOL**

***JUSTO COVALEDA ORTEGA: AN EXIMIO SPANISH
MICROBIOLOGIST***

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ÁNGULO

Académico de Número

**INTERACCIÓN ENTRE FACTORES AMBIENTALES
Y CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS
PATÓGENOS**

***INTERACTION BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS
AND CHARACTERISTICS OF MICROORGANISMS***

Por la Excma. Sra. D.^a María del Carmen Maroto Vela

Académica de Número

JUSTO COVALEDA ORTEGA (1908-1964): UN EXIMIO MICROBIÓLOGO ESPAÑOL

JUSTO COVALEDA ORTEGA: AN EXIMIO SPANISH MICROBIOLOGIST

Por el Excmo. Sr. D. GONZALO PIÉDROLA ÁNGULO

Académico de Número

Resumen

Justo Covaleda Ortega fue un eminente microbiólogo de mediados del siglo XX, y con esta comunicación se le quiere rendir un homenaje en su recuerdo. Se hace un recorrido por su formación en la Granada natal, hasta la obtención de la cátedra de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de Barcelona. Y se estudia su aportación científica sobresaliendo la investigación de la infección por *Leptospira* en diversos animales reservorios de Cataluña, y, sobre todo, en los trabajadores de los arrozales del delta del Ebro, a los que aportó incluso una vacuna para prevenir esta enfermedad profesional.

Abstract

Justo Covaleda Ortega was an eminent microbiologist from mid XX century, and with this communication we would like to pay a tribute to his great achievements, from his initial studies in Granada where he was born, all the way to the obtention of the professorship of Microbiology and Parasitology in Facultad de Medicina in Barcelona. And of course, his scientific contribution, including the *Leptospira* infection research in Cataluña local fauna, and even more important for the rice workers in Ebro river delta, who were treated with a vaccine to prevent this illness.

Excmo. Sr. Presidente.

Excmos. Sres. Académicos.

Señoras y señores:

En la comunicación que realizamos hoy a esta Corporación, hemos querido traer el recuerdo de un médico español, que pese a ser poco conocido, representó un hito importante en la investigación epidemiológica y microbiológica del siglo XX. Y no es esta una apreciación personal, sino que por ejemplo, en el Diccionario biográfico de médicos catalanes, figura como uno más de ellos, pese a que por su nacimiento y formación era andaluz, y por más señas granadino (1). Y la Dra. María Aguilera Franco, en una comunicación a la Real Academia de Medicina de Cataluña, el 23 de noviembre de 1966, le cita como español egregio y hombre verdaderamente notable (2).

Efectivamente Don Justo Covalada Ortega nació en Granada el 3 de abril de 1908. Su padre era de profesión farmacéutico, pero con una patente vocación sanitaria, pues tuvo el mérito de efectuar por su propia iniciativa la primera vacunación antivariólica masiva que se realizó en Granada, yendo él personalmente de casa en casa para realizar dicha tarea (1). Se encargó personalmente de la educación de su hijo, que desde niño demostró un talento y dedicación excepcionales. Estudió en el Colegio de los Padres Escolapios, junto al río Genil, con notas muy brillantes, como hemos podido demostrar en su hoja de estudios hallada en la Biblioteca de la Universidad de Granada. La muerte de su padre cuando sólo contaba 12 años, hace recaer sobre él la responsabilidad del cuidado de su madre y de sus hermanos Otilia y Antonio, de los que se siente protector con tan pocos años, lo que le hace crear por una parte un espíritu de lucha, pero también un carácter introvertido, serio y profundo, que le va a durar toda su vida. Acabado el bachillerato en 1924 con 16 años, comenzó sus estudios en la Facultad de Medicina de Granada, por los que sentía desde pequeño una gran vocación. De esos estudios, también hemos podido localizar sus calificaciones, ambos documentos hasta ahora inéditos. En ellos se puede comprobar, que junto a otras notas excelentes, obtuvo Sobresaliente y Premio en Higiene y Dermatología, dos asignaturas que iban a marcar su futuro. Pero antes, el 25 de noviembre de 1927, había obtenido el nombramiento de Alumno interno por Oposición en la Cátedra de Higiene, con el sueldo anual de 1.000 pesetas. En esa Cátedra, conoce al profesor Dr. Álvarez de Cienfuegos, que fue desde entonces su maestro, y por el que sintió siempre un gran respeto y admiración, que



Profesor Justo Covaleda Ortega.

fue correspondido por aquel con un gran afecto. Don Antonio Álvarez de Cienfuegos fue un eminente profesor y académico granadino, maestro tanto de don Justo, como del farmacólogo, catedrático y rector de la Universidad, Don Emilio Muñoz Fernández. Es famosa su frase: «Si los gobernantes desatienden los consejos de la Hija de Esculapio, arrastrarían sus desaciertos a una segura ruina moral y material de los ciudadanos, sufriendo las consecuencias de una epidemia no prevista, por ejemplo, devastadora de vidas y haciendas».

Covaleda durante su época de estudiante de Medicina, citan sus biógrafos que no sentía más pasión que los libros, y entre sus entretenimientos el esquí en las montañas de Sierra Nevada, deporte muy poco popular entonces, y la fotografía a la que fue muy aficionado. Con respecto a su carácter en esa época, Fuentes y colaboradores (2), citan que era introvertido, voluntarioso, emotivo y observador. Terminó los estudios el

año 1930, y en la orla de su promoción, que doné a la Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental, pues se encontraba en mi casa, figura su fotografía junto a dos compañeros e íntimos amigos, que iban a serlo toda la vida, los profesores Gonzalo Piédrola Gil y Marino Gallego Burín.

El 1 de octubre de 1930, recién terminada la carrera, fue nombrado Médico Interno de la Cátedra de Higiene, y en 1931 Ayudante de Clases Prácticas de Higiene y Microbiología, cargo que ocupó hasta 1939, El 24 de junio de 1939 obtuvo el Grado de Licenciado en Medicina, con la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario. Por acuerdo de la Junta de Facultad fue nombrado Ayudante de Clases y encargado de la Auxiliaría de Higiene y Microbiología ese mismo año. Por fallecimiento de su tutor y maestro, el profesor Álvarez de Cienfuegos es designado encargado de Cátedra el 1 de octubre de 1940, encargo de Cátedra que continuaría los siguientes años de 1941 y 1942, por el traslado de don José Balén a Sevilla, tras su fugaz paso por la ciudad nazarí.

Pero mientras tanto habían pasado muchas cosas. En Madrid, había cursado las asignaturas del Doctorado, a la vez que asistía al Instituto Nacional del Cáncer, en cuya Sección de Química Biológica, bajo la dirección del profesor Martínez Nevot, ilustre granadino, realiza los trabajos de su Tesis Doctoral, sobre «El equilibrio ácido-base de la úlcera y cáncer gástrico», que alcanzó la calificación de Sobresaliente. En 1934 ampliaba sus estudios en el Instituto Pasteur de París, pensionado por la Facultad de Medicina de Granada, y en esta ciudad cursaba la asignatura de Análisis Químico y posteriormente realizaba un curso de Parasitología, ambos en la Facultad de Farmacia. En este Curso, bajo la dirección de don Carlos Rodríguez López-Neyra, inicia con este profesor una relación de colaboración y amistad entrañable, que duraría muchos años y daría lugar a una gran cantidad de estudios y trabajos. De comienzo, don Carlos, le nombra secretario de la Revista Ibérica de Parasitología, que editaba la sección granadina de Helminología y Parasitología del Instituto José Acosta, que años después se denominaría Instituto Rodríguez López-Neyra.

Pero en julio de 1936 surge la guerra civil española, y Justo Covaleda, católico practicante, ofrece sus servicios, primero al Hospital Militar «López Rubio» de Granada y después, según se cita textualmente (2), «entusiasmado por la causa nacional», se incorpora al ejército en la 102 División como Alférez Médico asimilado, el 2 de agosto de 1936. Allí interviene prestando sus servicios como médico y trabajando en los laboratorios del Instituto Provincial de Higiene y en la Facultad de Medicina,

preparando sueros y vacunas, que eran productos de los que estaba muy necesitado el ejército y escaseaban bastante, pues las principales fábricas productoras radicaban en la zona ocupada por el denominado ejército «rojo». Allí permanece hasta que es enviado al frente como oficial de complemento. En el regimiento de Artillería número 4 presta servicio en los frentes de Órgiva, Soportújar y Huetor-Santillán. El primero de abril de 1937 es destacado a Extremadura, donde toma parte como oficial sanitario en las batallas de Mesegada y Monterrubio de la Serena, entre otras, y el 27 de julio de 1938 pasa al sector del Ebro, interviniendo en esta decisiva ofensiva. Regresa a Extremadura, al sector de Cabeza de Buey, Pozoblanco y Villanueva de Córdoba, y allí permanece hasta el final de la guerra, el 1 de abril de 1939. Por sus méritos en estas campañas recibió en 1939 la Cruz de Guerra, la Medalla de Campaña y la Cruz Roja del Mérito Militar.

Vuelve a Granada y a sus tareas en la Cátedra de Higiene de la Facultad de Medicina, donde como antes dijimos estaba encargado de la misma, por el traslado el 4 de junio de 1941 del profesor Balén. Durante estos años, y hasta 1943 don Justo trabaja activamente en labores docentes y de investigación, cuyo resultado podemos apreciar en las publicaciones de esas fechas (ver trabajos publicados). Además, realiza las oposiciones al Cuerpo de Sanidad Nacional, obteniendo el número uno de su promoción, y es nombrado Académico correspondiente de la Real Academia de Medicina de Granada (que así se denominaba entonces).

Su temprana vocación por la docencia, que realizaba en la Facultad de Medicina de Granada, hace que se presente a las oposiciones de Cátedra de Higiene, acudiendo a Madrid en dos ocasiones, pasando todos los ejercicios y en las que obtuvo dos votos. Por fin, el 25 de febrero de 1943, llega el triunfo, siendo nombrado Catedrático Numerario de Higiene y Sanidad, Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de Barcelona, la misma denominación de la plaza de Profesor Agregado que yo iba a obtener 29 años más tarde. Entonces, cuando se obtenía una Cátedra era costumbre dictar una Conferencia magistral, que el profesor Covalada pronunció en el Paraninfo de la Universidad Central catalana, con el título de «Consideraciones generales sobre los virus filtrables». Publicada posteriormente en la Revista *La Medicina Colonial*, en abril de 1944, al leerla hoy, se comprueba la vigencia de muchos aspectos, lo que demuestra los conocimientos y el estudio de los virus que poseía el nuevo catedrático.

El profesor Covalada, comienza en Barcelona una vida científica muy activa, creando una escuela de microbiólogos e higienistas de reconocido

prestigio, cuyos principales miembros fueron los doctores y profesores Pumarola Busquets, Gonzalez Fusté, Vives Sabater, Rodríguez Torres, etc., que a su vez han sido maestros de nuevos especialistas y profesores, repartidos por todo el territorio español.

Pero las conexiones científicas de don Justo con Granada en ningún momento se perdieron, y así es nombrado en 1944, vicedirector del Instituto Nacional de Parasitología. Y en 1946 funda en Granada con don Eduardo Suárez Peregrín, reconocido experto en Análisis Clínicos y Microbiología, la Revista Laboratorio (exactamente se denominó *Laboratorio, Análisis Clínicos, Bacteriología e Inmunología*), dependiente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, revista que con los años tuve el honor de dirigir hasta su desaparición en 1986, y en la que publicaron un sinfín de analistas, bioquímicos, hematólogos y microbiólogos. Es en esta revista, en la Revista Ibérica de Parasitología y en La Medicina Colonial, donde principalmente va a publicar el profesor Covaleda sus trabajos.

El 5 de febrero de 1945 es designado por la Dirección General de Marruecos y Colonias para una comisión de servicio en el golfo de Guinea, trasladándose allí junto con el profesor Valentín Matilla. Juntos realizan una interesante y valiosa investigación, que comprende desde el estudio de las etnias presentes en la isla de Fernando Poo (que resultó ser del tronco «bantú»), los grupos sanguíneos existentes, el problema de la malaria en la población residente o la muy frecuente parasitación por helmintos. Los frutos de estas investigaciones fueron recogidos en diferentes trabajos de la revista La Medicina Colonial, que fundada en 1943 y dirigida por el profesor Valentín Matilla, recogió todos los trabajos de los sanitarios españoles en Marruecos y Guinea, hasta su desaparición en 1967 por razones políticas.

El 6 de octubre de 1948 fue nombrado Secretario de la Facultad de Medicina de Barcelona, cargo que ocupó hasta el 12 de abril de 1954. Durante esos seis años se granjeó el aprecio y respeto de todos los profesores, alumnos y personal administrativo del centro, cualidades que destacaron el resto de su vida académica. El 27 de enero de 1949 el Ayuntamiento de Barcelona le nombra Jefe del Servicio de Investigaciones del Hospital Nuestra Señora del Mar, dedicado especialmente a enfermedades infecciosas. Del buen recuerdo de su estancia en este Hospital, hemos tenido conocimiento por médicos del mismo, muchos años después. En 1950 asistió al Congreso Internacional de Microbiología de Río de Janeiro, presentando una comunicación sobre «El grado de infección de los

perros de Barcelona por *Leptospira canicola* y *L. icterohaemorrhagiae*», dentro ya de su línea principal de investigación, de la que seguidamente hablaremos. Y en ese año, visita Barcelona Alexander Fleming, con el que surge una gran amistad, consecuencia del intercambio de opiniones y de investigaciones. Fruto de la misma, fue una fotografía dedicada del premio Nobel, que don Justo poseía en su despacho y que enseñaba con admiración.

Nos corresponde ahora hablar de la persona, del carácter y los problemas vitales del profesor Covaleda. Don Justo es un hombre eminentemente familiar. Siempre que puede viaja a Granada, para estar con su madre, sus hermanos y sus dos sobrinos, por los que siente un cariño especial. Su camino de Barcelona a Granada o viceversa, siempre lo hacía en tren, en coche cama. Como ambos viajes pasaban por la estación madrileña de Atocha, en la capital paraba siempre en el Hotel Nacional, y siempre que podía visitaba la casa de mis padres, donde le conocí personalmente, y recuerdo su cariño hacia mí. También recuerdo que fumaba muchísimo, y mi padre le reconvenía de ese hábito, que no iba muy bien con sus graves problemas de tensión arterial. También visitaba a menudo esta casa, para charlar con el secretario Perpetuo de la Academia, su amigo don Valentín Matilla. El carácter modesto, retraído, que parece huraño y del que antes hablamos, fue aumentando con los años. A ello se añadieron problemas familiares. En 1954 comienzan los síntomas de una enfermedad, entonces denominada hipertensión esencial, que le va a acompañar el resto de su vida. En las Navidades del 53, que pasa como siempre con su familia en Granada, comienza a sentirse mal. Regresa a Barcelona y sufre un episodio cerebrovascular del que se repone difícilmente. Diagnosticado de apoplejía, no puede atender la Cátedra y el laboratorio. Consigue reponerse, aunque los síntomas de hemiparesia, son patentes. En 1956 muere su madre, por la que sentía un enorme cariño, con lo que sufre una nueva crisis de la enfermedad, y es entonces cuando su sobrino Miguel se traslada a Barcelona para acompañarlo y cuidar de él, a la vez que realiza los estudios de Medicina.

Pese a ello, y a vivir con su sobrino, y no en un hotel o en la Residencia del Colegio de Médicos de Barcelona, donde pasó muchos años anteriores de su vida, el profesor Covaleda ve poco a poco disminuir sus energías físicas y mentales, pero no conformándose con ello, y con una continua obsesión por asistir a la Cátedra, se sobrepone a la enfermedad. Nuevas crisis de accidentes cerebrovasculares aparecen, lo que le impide asistir a las clases, lo que le afecta aún más. Sólo algunos momentos de

alegría aparecen en su vida. Por ejemplo, cuando es designado en 1960 Vocal Propietario, que así se denominaba entonces, del Tribunal de la oposición a Cátedra de Higiene y Sanidad, Microbiología y Parasitología de Madrid y Zaragoza (para desempeñar la de Higiene y Sanidad) en la que obtienen plaza los profesores Gonzalo Piédrola Gil (su compañero de Facultad) y Francisco González Fusté (su discípulo y amigo). Recuerdo, pues estuve presente en aquella ocasión, que con su fuerte voluntad logró tomar parte en este Tribunal, aunque con un esfuerzo extraordinario.

En el año y medio siguiente, y pese a la hemiparesia de la que nunca se recuperó del todo, y a un estado de hiperemotividad manifiesto, se incorpora a duras penas a la Cátedra, que por otra parte y con su total consentimiento es duplicada, siendo su más querido discípulo, el profesor Pumarola, el que obtiene la oposición, presidida por don Agustín Pedro Pons. Pero es en ese año de 1962, donde don Justo sufre otro trauma psíquico, que le va a afectar muy profundamente, la muerte de su hermana Otilia en Granada. Necesita un inmediato internamiento, primero en una clínica particular, y luego en el Hospital Clínico, en la sala de su buen amigo y compañero, el profesor Pedro Pons. Sufre múltiples episodios de microtrombosis cerebral, que le producen una parálisis espática bilateral, con fases de excitación y otras de obnubilación, a la vez que graves lesiones de la retina, que le llevan a una ceguera casi total. El pesar de verse inválido y, a la vez, la consciencia de su estado, le producen un sufrimiento patente, pero su voluntad le hacen preguntar en sus mejores momentos, por cómo van las clases y los trabajos del equipo. El profesor Pumarola y su esposa, que le visitan todas las tardes, nos lo contarán años después (4). Su vida se va apagando lentamente, y fallece el 4 de octubre de 1964.

¿Qué aportó científicamente Justo Covalada a la microbiología e higiene españolas? De todos sus trabajos publicados y que recogemos en la publicación de esta comunicación, no hay duda que su principal línea de investigación fue el estudio de la leptospirosis, enfermedad infectocontagiosa, hasta entonces poco estudiada en nuestro medio y nada en Cataluña. Desde 1946 que publica en la revista Laboratorio el primer trabajo sobre «Aislamiento y cultivo de una cepa de *Leptospira icterohaemorrhagiae*» hasta 1958, resume en doce trabajos toda una serie de estudios de la etiología, epidemiología, clínica y prevención, con una vacuna original, de las diversas especies del género *Leptospira* halladas en Barcelona, Gerona, Badalona y, sobre todo, en los trabajadores de los arrozales del delta del Ebro. La mayoría de los trabajos están firmados con el profesor

Pumarola, y algunos con el Dr. Martín Rueda, entonces Jefe Provincial de Sanidad de Tarragona.

En el adendum de esta comunicación se recogen los 33 trabajos que hemos podido recopilar del profesor Covalada, a los que debemos añadir su importante participación en el «Tratado de Epidemiología», cuyo autor principal y editor fue el profesor Matilla, y que, publicado en 1947, fue único en su especialidad (5). En él, don Justo escribió catorce capítulos sobre múltiples temas, que demuestran sus amplios conocimientos de Higiene y Salud Pública.

Sea esta comunicación como recuerdo y homenaje a este insigne microbiólogo español, creador de una nueva forma de hacer investigación aplicada a la medicina, y de una escuela importante de docentes y especialistas en Microbiología y Medicina Preventiva. Siempre estará en nuestro recuerdo y en el de sus discípulos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Calbet JM., Corbella J.: Diccionari biogràfic de metges catalans. Fundació Salvador Vives Casajuana. Barcelona. 1981, 157-158.
- 2.-Fuentes M., Canela R., Calbet JM., Escude M.: Justo Covalada i Ortega: Un metge al Servet d'una epidemiologia parasitológica i sanitat pública renovadores. *Gimbernat* 1993, 19, 111-122.
- 3.-Aguilera Franco M.: El profesor Justo Covalada Ortega. *Anales de Medicina y Cirugía*. 1966, 46, 211-218.
- 4.- Maria Rosa Suñé, viuda de Pumarola. Comunicación personal, 2017.
- 5.- Matilla V.: «Tratado de Higiene y Sanidad». Ed. Soler. Valencia, 1947. 835 páginas.

RELACIÓN DE TRABAJOS DEL PROFESOR JUSTO COVALEDA ORTEGA

- Covalada J.: Replica intestinal a una asociación fuso-espirilar bucal. *Revista Ibérica de Parasitología*. vol. 1 n. 2 1941, 203-210.
- Rodríguez López-Neyra C., Covalada J.: Espiroquetas intestinales humanas observadas en Granada, con la aportación de una especie nueva. *Revista Ibérica de Parasitología* vol. 1 n. 1 1941, 77-93.
- Rodríguez López-Neyra C., Covalada J., Muñoz Fernández E., Suárez Peregrín E.: Estudio experimental de los extractos de Ascaris. *Revista Ibérica de Parasitología*. Vol. 2 n. 2 1942, 105-111.
- Covalada J.: Consideraciones epidemiológicas sobre la brucelosis. *Med Clin* 1944, 5: 359-367.

- Covaleda J.: Consideraciones generales sobre los virus filtrables, La Medicina Colonial. 1944. Tomo III, 4: 209-226.
- Suárez Peregrín E., Covaleda J.: Los métodos rápidos de aglutinación en el diagnóstico del tífus exantemático. Revista Ibérica de Parasitología. . vol. 4 n. 1 1944, 61-74.
- Covaleda J., Jiménez Vargas A. Acción de los filtrados de cultivo en caldo de colibacilos, sobre intestino aislado de conejo. Med Clin. 1945. 4: 212-213.
- Covaleda J., Gállego J.: Contribución al estudio de algunos leucocytozoos parásitos de aves españolas. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 6 n. 3 1946, 203-224.
- Matilla V., Covaleda J., Aparicio J.: El estado inmunitario de los indígenas de Fernando Poo frente a la infección palúdica, La Medicina Colonial 1946. Tomo VII, 4: 309-317.
- Covaleda J., Pumarola A.: «Aislamiento y cultivo de una cepa de *Leptospira icterohemorragica*». Laboratorio. 1946, Tomo 2, 6: 101-110.
- Covaleda J., Gállego J.: Hallazgo de un tripanosoma aviario en el *Carduelis cannabina* L Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 6 n. 4 1946, 379-382.
- Matilla V., Covaleda J., Aparicio J.: El estudio de los grupos sanguíneos en los indígenas de Guinea. La Medicina Colonial. 1946. Tomo VIII, 4: 249-252
- Covaleda J.: Amebiasis. Acta Médica Hispana 1947. V, 37, 119-130.
- Matilla V., Covaleda J., Aparicio J.: Mielograma de los indígenas de la Guinea Española. La Medicina Colonial, 1947, Tomo IX, 1: 3-10.
- Covaleda J.: Contribución al estudio de los plasmódidos aviarios en las aves españolas. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 7 n. 4 1947, p. 455-499.
- Covaleda J.: En el «Tratado de Higiene y Sanidad» de V. Matilla y cols. Ed. Soler. Valencia, 1947. 835 páginas. Autor de 14 capítulos.
- Covaleda J., Suarez Peregrin E.: «Células cancerosas en esputo, secreciones bronquiales y orina». Laboratorio 1948, tomo 5, 373-395.
- Covaleda J. González Fusté F.: «Nota previa sobre los antígenos ácido solubles del colibacilo». Laboratorio 1949, tomo 8, 101-107.
- Covaleda J., Gállego J.: Hemoproteus Aviares. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 10 n. 2 1950, pp. 141-185.
- Covaleda J., Pumarola A.: Las leptospirosis europeas y sus métodos de diagnóstico. Bol Cult Consejo General de Colegios de Médicos de España. 1950, 50,21-28.
- Covaleda J.: «Determinación de la virulencia en los bacilos tuberculosos». Laboratorio, 1951, tomo 11: 589-611.
- Covaleda J., Pumarola A.: Estudio epidemiológico de la enfermedad de Weil en Cataluña con ocasión de un pequeño brote epidémico. Rev Hig San Pub. 1952. 26: 189-198.
- Covaleda j., Soler Durall A.: «Acerca de la vitalidad y conservación de las cepas de *Toxoplasma gondii*». Laboratorio, 1952, tomo 15, 800-802.
- Covaleda J., Cantarell I., Pumarola A.: Brote epidémico de leptospirosis anictérica originado por *L. icterohaemorrhagiae* en los trabajadores de arrozales de la región de Camarlés (Tortosa). Med Clin 1953, 20(2): 75-79.
- Covaleda J., Pumarola A.: Sobre el grado de infección de los perros de Barcelona por *L. canicola* y *L. icterohaemorrhagiae*. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 13 n. 2 1953, pp. 185-191.

- Covaleda. Pumarola A., Cantarell, I.: Leptospirosis por *L. ballum* en los trabajadores de arrozal de la región de Camarlés (Delta del Ebro). Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 13 n. 3 1953, pp. 289-299.
- Covaleda J., Pumarola A.: Aglutinación de leptospiras *L. pomona*, *L. mitis* y *L. icterohaemorrhagiae* por los sueros de cerdos aparentemente sanos. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 14 n. 1 1954, pp. 3-12.
- Martín Rueda F., Covaleda J., Pumarola A.: La vacunación en la profilaxis de la leptospirosis en los arrozales. Prueba de campo en el delta del Ebro. Verano 1953. Revista Ibérica de Parasitología. 1955, tomo extraordinario, pp. 123-131.
- Covaleda J., Pumarola A., Mascaró J.: Leptospirosis por *Leptospira grippityphosa* en los arrozales de la provincia de Gerona. Revista Ibérica de Parasitología. 1955, tomo extraordinario, pp. 893-895.
- Covaleda J., Pumarola A.: Encuesta serológica en el ganado equino y bovino sacrificado en los mataderos municipales de Barcelona y Badalona : Existencia de Aglutininas frente a diversas especies de Leptospiras.. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 16 n. 4 1956, pp. 315-318.
- Martín Rueda F., Covaleda J., Pumarola A. Canicio A.: La campaña profiláctica contra la leptospirosis de los arrozales en el delta del Ebro durante los años 1954 y 1955 : Vacunación, revacunación. Protección con dibencilpenicilina. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 17 n. 1-2 - 1957, pp. 149-156.
- Martín Rueda F., Covaleda J., Pumarola A.: Lucha contra Leptospirosis de los arrozales en el Delta del Ebro Campaña de Vacunación en 1956. Revista Ibérica de Parasitología.. Vol. 18 n. 3 1958, pp. 217-219.
- Covaleda J., Rodríguez-Torres A.: Cultivo de *Trypanosoma equiperdum* en embrión de pollo. Revista Ibérica de Parasitología. Vol. 20 n. 1, 1960, pp. 3-15.

INTERACCIÓN ENTRE FACTORES AMBIENTALES Y CARACTERÍSTICAS DE LOS MICROORGANISMOS PATÓGENOS

INTERACTION BETWEEN ENVIRONMENTAL FACTORS AND CHARACTERISTICS OF MICROORGANISMS

Por la Excm.a Sra. D.^a María del Carmen Maroto Vela

Académica de Número

Resumen

Si la Tierra se supone que tiene unos 4.500 millones de años, las bacterias se piensa que pudieron haber aparecido sobre los 3.500 millones de años. Durante todo este tiempo han influido geológica, biológica y químicamente en la creación y mantenimiento de la vida a la Tierra, y han sabido adaptarse a la misma. Este hecho se ha debido a diversos factores físico-químicos, su capacidad de virulencia y a factores genéticos, tales como la existencia de islas de patogenicidad, regulones, percepción de quórum y de pangenoma. Es totalmente necesario conocer las interrelaciones entre los microorganismos y el ambiente que nos rodea, ya que un error en el mantenimiento de su variabilidad, llevaría a un fallo en la sostenibilidad del planeta y de la diversidad de todos los seres vivos.

Abstract

If Earth is supposed to be around 4500 million years old, bacteria are believed to have turned up around 3500 million years ago. During all this period, they have influenced geologically, biologically and chemically in creating and maintaining life in Earth, and they have been adapting themselves to it. This is due to very diverse physiochemical factors, their virulence capacity and to genetic reasons, such as the existence of pathogenicity islands, regulons, quorum and pangenome perception. It is extremely important to know the interrelationship between microorganisms and the environment around us, since a mistake in keeping their variability would lead us to a world sustainability and all living beings failure.

Excmo. Sr. Presidente.

Excmos. Sres. Académicos.

Señoras y señores:

Hace ya varios años, el profesor Piédrola y yo viajamos a Oslo, a un Congreso, y realizamos un corto viaje turístico sobrevolando, en un hidroavión, varios fiordos. Al ver el maravilloso paisaje y, sobre todo, a nuestros pies aquellos grandes hielos, nos surgieron las clásicas preguntas de siempre sobre la vida y su interacción con el ambiente, algo que ahora está tan de moda. Además, en aquella época se acababa de descubrir en los Alpes lo que se llamó el hombre de Otzi, (al cual luego me referiré), que ya entonces creímos que era extraordinariamente antiguo, habiéndose conservado entre los hielos. Y estimulados por el miedo que sentíamos volando sobre los glaciares, pensamos que si el hidroavión fallaba, nos encontrarían igual, pasados miles o millones de años. En aquel momento pensé que debía de presentar en esta Academia una comunicación sobre el ambiente y su acción sobre la vida, sobre todo de los microorganismos. Porque éstos, como seres vivos que son, han sufrido y siguen sufriendo numerosos cambios, lo que ha facilitado su supervivencia.

Si la Tierra según los expertos, se supone que tiene 4.500 millones de años, las bacterias se piensa que aparecieron sobre los 3.500. En realidad, dentro de las grandes dudas sobre estos puntos, una de ellas es que ocurrió entre ambas fechas. Según Delibes (1), biólogo de Doñana, existió un caldo primigenio en el cual habría una mezcla de sustancias y diferentes tipos de energía (solar, volcánica y cósmica) capaces de formar compuestos químicos precursores de la vida. Pero fabricar ingredientes está muy lejos de dar lugar a una estructura compleja capaz de funcionar coordinadamente.

En estos momentos, se considera que el primer microorganismo fue anaerobio, fototrofo, con ATP y otros componentes (2). Uno de aquellos seres vivos primigenios fueron las cianobacterias que, utilizando CO_2 , H_2O y radiación solar dieron lugar a la fotosíntesis oxigénica, con liberación de O_2 , lo que transformó la atmósfera. Un vestigio de esa época primigenia son los llamados estromatolitos (estructuras de carbonato cálcico cubiertas de cianobacterias) del precámbrico, que prácticamente han desaparecido, salvo algunos restos que quedan en zonas del planeta con escasos nutrientes, por ejemplo, en algunos lugares de Australia.

Desde el punto de vista científico existen diversos estudios de investigación realizados sobre estos aspectos, Así, Andrew Czaja (3) ha en-

contrado estructuras incrustadas en las rocas asociadas a microbios y con aspecto similar a las bacterias actuales. Por otra parte, Wagensberg y Lyn Margulis (4) encontraron en insectos fósiles (*Mastotermes electrodominicius*) atrapados en ámbar, mediante microscopía óptica y electrónica, una diversidad de microbiota en su intestino, tal y como era hace 20 millones de años: espiroquetas, bacterias endoesporuladas, protistas ingestores de madera, etc. Esta microbiota es muy parecida a la del *Mastotermes darwiniensis* actual del norte de Australia, pero muy distinta de sus parientes próximos como las cucarachas.

Así mismo, Margulis hace unos treinta años emitió la teoría de que las primitivas bacterias reguladoras de oxígeno, mediante una serie de procesos metabólicos y de simbiosis dieron lugar a las mitocondrias en las células eucariotas. Por ello, de una forma simbólica, afirmaba que nuestras células aprendieron a respirar, y que nosotros cuando así mismo respiramos estamos «dando de comer» a esas primitivas bacterias. Esta teoría ha dado lugar a múltiples investigaciones (5,6,7,8). Muchas de ellas afirman que pertenecieron al grupo de las alfa-proteobacterias y, dentro de ellas a las del género *Rickettsia*, aunque otros autores no lo consideran de forma taxativa.

Ya en mi ingreso en esta Real Academia en el año 1999, hablé de los microorganismos en sus dos vertientes de actuación según la interpretación bíblica y la literatura: el ángel bueno, o Ariel, que significa el «león de Dios», y representa lo elevado, lo espiritual, el espíritu sílfide del bien; y el ángel malo, el Calibán (recreación del concepto de canibalismo), que, según Shakespeare en su obra *La Tempestad*, representaría la maldad, la zafiedad, etc. Ambos denotan un prototipo de vida, tanto humano como en los microorganismos, y deberían actuar de forma distinta, pero sobre ellos influyen diferentes factores de equilibrio entre varias fuerzas, es decir, las del propio ser vivo y las del ambiente en el que se desarrollan.

No me voy a referir, porque ya es conocido, el papel de los microorganismos en distintos tipos de fabricación del pan, vino, queso, etc., que serían los representantes del bien, ni siquiera de las numerosas patologías clínicas que otros producen, que sería el mal. Simplemente voy a poner dos ejemplos de las interacciones de las bacterias y su medio ambiente: el hombre de Otzi, y los problemas acontecidos en Siberia como consecuencia el deshielo.

El **hombre de Otzi** fue descubierto en los Alpes en 1991, a 3.000 metros de altitud, debido al deshielo de un glacial. Vivió hace 5.300 años. Se trata de una momia perteneciente al Instituto de Momias y

de Hombres de los Hielos de Bolzano (Italia) y del University College de Dublín, en el que con técnicas de captura de ADN se ha obtenido numerosa información. Realmente, el hombre de los hielos contiene un ecosistema completo, en el que se ha podido comprobar su genoma completo, su dieta y que murió de forma violenta. Igualmente, se secuenciaron los genes mitocondriales del cuero y pieles procedentes de las prendas de vestir, y la existencia en el estómago de restos de íbice, ciervo común y dos especies de renos. Pero quizá lo que más nos interesa desde el punto de vista microbiológico, es la aparición de una úlcera de estómago en la cual otro equipo de investigación encontró *Helicobacter pylori*. Si hemos tardado muchos años en relacionar un proceso infeccioso con un cuadro crónico hasta su descubrimiento por Warren y Marshall, realmente el conocer que existe por lo menos hace 5.300 años, no deja de asombrarnos. En cualquiera de los casos, el hombre de Otzi nos ha aportado numerosos conocimientos. Dicha bacteria tiene siete linajes según su procedencia geográfica, que se han mezclado a través de los siglos, generando una gran diversidad de genomas. El genoma del *Helicobacter* de Otzi puede considerarse un representante puro de la rama asiática (9), originaria de los primeros emigrantes que colonizaron Europa después de que ésta se liberara de la última glaciación. La mayoría de los europeos actuales tienen un *Helicobacter* resultado de la mezcla de dos ramas, la originaria del Asia Central y la procedente de África. De confirmarse esto, la porción africana de nuestra bacteria digestiva llegó a Europa después de la época del hombre de Otzi. Es decir, que estos estudios nos darían nuevas pistas sobre cómo habrían emigrado los hombres en los últimos miles de años.

El **problema de ántrax en el distrito de Yar-Selimski**, sucedió durante la segunda quincena del mes de julio de 2016, observando una elevada mortalidad de renos debido a un brote de carbunco. Los médicos del lugar pensaron que había surgido como consecuencia de que una vieja fosa de restos de renos infectados por esa bacteria (tal vez en la epidemia de 1941) quedó al descubierto, al desaparecer el hielo que la cubría, ya que la dureza del suelo helado, impedía excavar fosas con suficiente profundidad. Murieron más de 2.500 renos, y los cadáveres se incineraron ya que las esporas del *Bacillus anthracis* soportan temperaturas de hasta 140°C., y en forma congelada puede mantenerse cientos de años. El día 25 de julio fue implantada la cuarentena y miles de aborígenes fueron evacuados. Una semana después, el 1 de agosto, se produjo el fallecimiento de un niño de 12 años.

El calentamiento global con aumento de la temperatura en el Ártico por el cambio climático y el consiguiente deshielo, ha abierto nuevas perspectivas económicas: sería nuestro Ariel, nuestro ángel bueno, ya que aumentaría los recursos energéticos, se podrían crear nuevas explotaciones agrícolas donde antes era impensable, y se abrirían nuevas rutas marítimas y turísticas. Por el contrario, el Calibán que surgiría con la descongelación liberaría multitud de microorganismos nocivos debido a la existencia de condiciones favorables y a su propagación a través de esporas, transmisión por aves, animales que actuarían como reservorios, etc. Quizás en este aspecto deberíamos recordar que en estos lugares tan inhóspitos y alejados de la civilización han tenido por costumbre enterrar en fosas excavadas en el hielo a los animales fallecidos e incluso a cadáveres humanos.

Esta ambigüedad entre el bien y el mal en los microorganismos nos llevaría a hacer una traslación del campo científico al área del pensamiento, con una idea del filósofo romano Boethius: «Si hay Dios ¿de dónde procede tanta maldad? Y si no hay Dios, ¿de dónde procede la bondad?»

---ooo000ooo---

La capacidad de adaptación de los microorganismos depende de tres factores: físico-químicos, los que condicionan la virulencia, y genéticos.

1.- Los factores físico-químicos son variados. Entre ellos citaremos la temperatura, presión osmótica, humedad, desecación, luz, rayos ultravioleta, etc. (10). El control de todos ellos nos llevaría, desde el punto de vista práctico a la actuación sobre el diagnóstico, ya que fabricando medios de cultivo con dichos factores ya citados, podríamos conocer el origen del proceso y llevar a cabo un tratamiento adecuado, actuando sobre los factores de resistencia mediante los métodos de esterilización y desinfección

2.- Para que un patógeno sea capaz de actuar necesita una serie de características, algunas muy complejas, que citamos brevemente:

- Debe introducirse en la célula huésped. Para ello necesita una serie de factores capaces de reconocer mecanismos de señal en dicha célula, y que son variados según el propio microorganismo. Por ejem-

plo, las integrinas en el caso de *Yersinia* (11), cadherinas en *Listeria*, proteína de andamiaje ZO-1 en *Helicobacter*, receptores de factores de crecimiento en *Salmonella*, etc (12).

- Debe de mantenerse en un ambiente intracelular y ser capaz de sobrevivir. Ejemplo de ello es *Toxoplasma*, que lo puede hacer en el interior de una vacuola, o *Shigella*, *Listeria*, *Tripanosoma* y algunas especies de *Rickettsia*, mediante la lisis del fagosoma inicial, con multiplicación en el citoplasma de la célula huésped. Así mismo, puede entrar en competencia con otros microorganismos indígenas, como ocurre en la periodontitis crónica, en la que los metanógenos del surco gingival pueden potenciar el crecimiento de bacterias fermentativas patógenas, al consumir el hidrógeno producido por aquellos.

- Debe de conseguir nutrirse y evadirse del sistema inmune.

- Debe de ser transmitido a otro huésped susceptible.

Un ejemplo de los procesos que se producen y que hemos indicado, es el de *Rickettsia*, que bloquea la apoptosis de la célula, a efecto de proteger su propia vida y facilitar su replicación y diseminación a otras células.

3.- Factores genéticos. Entre los factores genéticos destacan los siguientes:

Islas de patogenicidad: Son un conjunto de genes asociados a la virulencia, que codifican sistemas de secreción especializados, moléculas efectoras agregadas, adhesinas y proteínas de regulación. Las alteraciones de estos sistemas han condicionado la evolución de las bacterias (13). Por ejemplo, *Salmonella typhimurium* inició su evolución en forma de un patógeno procedente de un ancestro común con *Escherichia coli* de hace aproximadamente 130 millones de años, a través de la adquisición de, al menos, dos islas de patogenicidad. Una de ellas favorece la internalización de la bacteria en el huésped, y la otra la supervivencia y replicación en una vacuola intracelular. Igualmente *Yersinia pestis* es un magnífico ejemplo de adquisición o pérdida de genes. Se originó a partir de *Yersinia pseudotuberculosis* hace de dos mil a 20.000 años, con la creación de un plásmido que codificó un antígeno capsular capaz de bloquear la fagocitosis, y una toxina necesaria para su supervivencia en la pulga. Gracias

a eso, la peste ha asolado al mundo durante muchos años, causando la muerte de millones de personas, hasta el punto de ser reflejado por Durreo, junto con la guerra, el hambre y la muerte, como uno de los cuatro jinetes de la Apocalipsis. En realidad, las epidemias de peste se han basado, desde el punto de vista científico en cuatro pilares. La *Yersinia*, la pulga, la rata y el hombre. Todos ellos magníficamente reflejados, desde el punto de vista literario, en «La Peste» de Camus.

Concepto de regulón: Consiste en un grupo de operones o de genes individuales controlados por un regulador común, generalmente un activador o represor de proteínas. *Pseudomonas aeruginosa* contiene genes para 55 sensores y 89 reguladores de respuesta. Por el contrario *Helicobacter pylori* presenta 4 sensores y 7 reguladores, Quizás el número y los tipos más limitados de microambientes de éste, limitan el número de datos que debe reconocer (14).

Concepto de percepción de quórum. Es una estrategia a través de la cual las bacterias regulan su densidad celular y su comportamiento en función de determinadas circunstancias. Está implicado en la formación de biopelículas en superficie, del ambiente, con persistencia a largo plazo y resistencia a las defensas del huésped (15,16)

Concepto de pangenoma. Es el conjunto de la totalidad de genes de una determinada especie. Por ejemplo, *Escherichia coli* posee un pangenoma relativamente abierto, que sugiere una evolución progresiva debido a la adquisición de nuevos genes (17). Ello ha permitido que se haya utilizado en muchas de las investigaciones científicas en Medicina. En realidad los seres vivos que más se han utilizado han sido los cobayas y *Escherichia coli*, habiendo sido éste último necesario para el estudio, por ejemplo, de nuevas vacunas y, recientemente, en el conocimiento de los CRISPR.

---ooo000ooo---

Hemos visto cómo los microorganismos están condicionados por diferentes factores externos y mediados por factores genéticos que, a su vez, también están moderados por el medio ambiente. Entre todos estos existe una interacción clara, Igual que en el hombre, las bacterias varían en sus actuaciones según todo este entramado. Houellebeck (18) afirma que «el hombre envejece por sus relaciones con el prójimo, ya que uno mismo tiene la tendencia de verse bajo la especie de eternidad». Si esto

es importante en el hombre, lo es más en las bacterias, que han sido capaces de adaptarse al paso de millones de años,

La Medicina sigue avanzando, la Patología infecciosa sigue en auge, los métodos genómicos para el conocimiento y control son cada vez más sofisticados y seguros, y la mentalización sobre el mantenimiento del ambiente que nos rodea es cada vez mayor, Por eso debemos seguir estudiando, y vuelvo a hacer una traslación del campo científico al área del pensamiento, siguiendo a Amos Oz (19), Premio Príncipe de Asturias de las Letras y varias veces nominado para el Premio Nóbel: «Si tomas tu sabiduría de un libro, eres un plagiaro. Si la tomas de diez libros, te llaman investigador. Si la tomas de treinta o cuarenta libros, tu nombre será de gran investigador». Sin embargo, no debemos olvidar que a veces, alguien puede ser tan intelectual, que llegue a no comprender nada.

Ante todo lo dicho anteriormente, podemos concluir:

- Durante los primeros 2.000-3.000 millones de años, los procariotes fueron los únicos habitantes del planeta Tierra.
- Las bacterias son componente indispensables en el funcionamiento de los ecosistemas.
- Se encuentran en todos los lugares donde hay vida, condicionando variaciones ambientales (ideales o extremas).
- Fueron los inventores de todas las actuaciones metabólicas (un error metabólico dio lugar a la producción de oxígeno y la vida aerobia; uno estratégico, endosimbiosis, a la célula eucariota).
- Por todo ello, un error en el mantenimiento de la diversidad de los microbios, alteraría la sostenibilidad del planeta, e incluso la variabilidad de los macroorganismos.

Para todos nosotros es demasiado importante comprender estas interrelaciones entre los microorganismos y el ambiente que nos rodea ya que, si no las controlamos podremos olvidar algo que ya dijo David Perlman en 1979, en sus Leyes de la Microbiología:

- 1 - Los microorganismos siempre tienen razón, y deben considerarse como nuestros amigos y colaboradores.
- 2.- Los microorganismos pueden hacer todo lo que se propongan y nunca se comportan de forma estúpida.
- 3.- Los microorganismos son más sabios, más elegantes y más trabajadores que los químicos, los ingenieros y otros profesionales.

Corolario:

Si cuidas de tus amigos microbianos, ellos cuidarán de tu futuro y vivirás más felizmente, incluso después (?)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Delibes M.: Vida. La Naturaleza en peligro. 2005. Ed. Destino.
- 2.- Mira J.: Microbiología y Parasitología. El mundo microbiano. Protistas, eucariotas y procariotas. En Microbiología Médica General. García Rodríguez JA. Picazo JJ. 1996.1-25.
- 3.- Czaja A., Baukes M., Ousterhout J.: Sulfur-oxidizing bacteria prior to the great oxidation event from the 2.52 Ga Gamohaan formation of South Africa. *Geology* 2016, 4, 12: 983-986.
- 4.- Wagensberg J., Margulis L.: Atrapados en ámbar. En El origen de la vida sobre la Tierra, Nat Geographic Ed. Especial, 2016.
- 5.- Müller M., Martin W.: The genome of *Rickettsia prowazekii* and some thoughts on the origin of mitochondria and hydrogenosomes. *BioEssays* 1999, 21: 367-381.
- 6.- Gray MW., Burger G., Lang BF.: Mitochondrial evolution. *Science* 1999, 283: 1476-1481.
- 7.- Pittis A., Gabaldon T.: Late acquisition of mitochondria by a host with chimaeric prokaryotic ancestry. *Nature* 2016, 531: 101-104.
- 8.- Carvalho DS., Andrade RFS., Pinho STR. *et al.*: What are the evolutionary origins of mitochondrial ? A complex network approach. *PLOS ONE* /DOI: 10.1371/journal.pone.0134988, 2015: 1-21.
- 9.- Maixner, F., Krause-Kyora, B.: The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman». *Science*. 2016. **351** (6269): 162-165. doi:10.1126/science.aad2545. PMC 4775254 PMID 26744403.
- 10.- Piédrola G.: Agentes físicos y químicos. En Microbiología y Parasitología Médica. Pumarola A. Rodríguez Torres A., García Rodríguez JA., Piédrola G. Ed Salvat, 1987, 107-119.
- 11.- Relman DA., Falkow S.: Perspectiva molecular en la patogenia microbiana. En. Enfermedades infecciosas, Principios prácticos. Mandell, Douglas y Bennett. Vol. 1. Elsevier Saunders. 2016, 1-12.
- 12.- Pizarro-Cerdá J., Cossart P.: Bacterial adhesion and entry into hosts cells. *Cell* 2006, 124: 715-727.
- 13.- Groignan EA., Ochman H.: Pathogenicity islands: Bacterial evolution in quantum leaps. *Cell* 1996. 87: 791-794.
- 14.- Makalanos JJ.: Environmental signals controlling the expresión of virulence determinants in bacteria. *J Bacteriol* 1992, 174: 1-7.
- 15.- Basler M., Ho BT., Makalanos JJ.: Tit-for-ta; type VI secretion system counter attack during bacterial cell-cell interaction. *Cell* 2013, 152: 889-894.
- 16.- Rutherford S., Bassler BL.: Bacterial quorum sensing its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harb Prospect Med*. 2012. 21a0124- 127.

- 17.- Rasko PA., Rosavitz MJ., Myers GS. *et al.*: The pangenome structure of *Escherichia coli*: comparative genome analysis of *Escherichia coli* commensal and pathogenic isolates. *J Bacteriol* 2008, 190: 6881-6893.
- 18.- Houellebecq M.: *El mapa y el territorio*. 2010 Ed. Flammarion.
- 19.- Amos Oz.: *Una historia de amor y oscuridad*. 2002. Ed. Siruela.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 30 DE MAYO DE 2017

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

LINFOMAS POCO COMUNES

RARE LYMPHOMAS

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA FERNÁNDEZ-RAÑADA DE LA GÁNDARA

Académico Correspondiente Honorario

Resumen

Según datos del Registro Español de Linfomas en el 2003, la incidencia y distribución de los distintos tipos de linfoma en España es similar a la observada en los países occidentales, sin existir diferencias geográficas. En dicho registro se resalta el papel de los hemopatólogos en el diagnóstico de los linfomas, ya que se detectaron hasta un 17% de casos con discrepancias histológicas de significación terapéutica entre los patólogos generales y un comité de hemoexpertos. Entre los linfomas poco frecuentes, he seleccionado para su comentario entre los procesos linfoproliferativos B, el linfoma intravascular y el linfoma de cavidades y por otro lado, en el grupo heterogéneo de linfomas T periféricos, se comenta particularmente, el linfoma T periférico no especificado, el linfoma anaplástico, el linfoma angioinmunoblástico, el linfoma NK/T tipo nasal, el linfoma hepatoesplénico y el linfoma asociado a enteropatía. Finalmente, se recalca el pobre pronóstico en general de estos linfomas, claramente diferente de los resultados obtenidos en los linfomas más comunes, tal como el linfoma de célula grande B y el linfoma folicular.

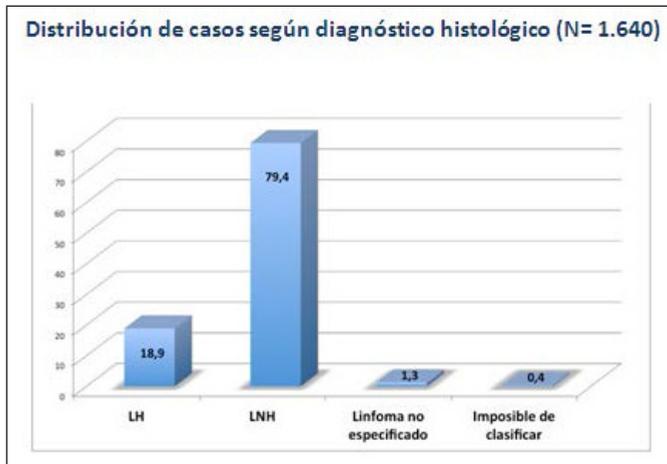
Abstract

Based on the data available in the Spanish Lymphoma Registry in 2003, the occurrence and distribution of the different types of Lymphomas in Spain

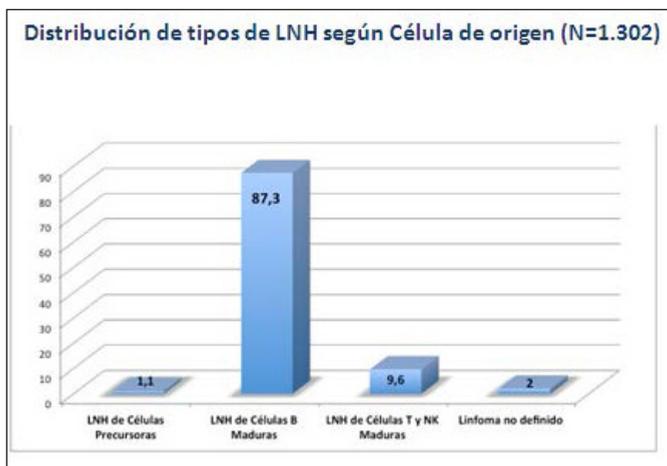
is similar to that of western countries, with no geographical differences. That registry highlights the role of hemopathologists in diagnosing lymphomas. Up to 17% of cases had histologic discrepancies with therapeutic significance between general pathologists and a committee of hemo experts. Among rare lymphomas, I have identified the following for comment: within the lymphoproliferative type B process the intravascular and the cavities lymphomas and from the heterogeneous group of the peripheral T-cell lymphomas (PTCLs) special emphasis has been given to the peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, the anaplastic lymphoma, the angioimmunoblastic lymphoma, the nasal NK/T lymphoma, the hepatosplenic lymphoma and the enteropathy-associated lymphomas. Finally, the study emphasizes the poor general prognostic for these lymphomas clearly different from the results obtained in the most common lymphomas such as the large B-cell lymphoma and the follicular lymphoma.

Es mi propósito en esta conferencia referirme a una serie de linfomas poco frecuentes, excluyendo a los inexistentes en España, a los linfomas cutáneos ya que poseen un comportamiento clínico distinto en general a los linfomas sistémicos, haciendo énfasis en los linfomas sin adenopatías y limitándome aquellas entidades en las que tengo cierta experiencia clínico-terapéutica.

La Fundación Leucemia Linfoma patrocinó en 2003 un Registro Español de Linfomas (1). Participaron 85 hospitales pertenecientes a 9 comunidades autónomas. El registro fue efectuado en pacientes mayores de 14 años es decir, que no se incluyeron los casos pediátricos, ni tampoco los procesos linfoproliferativos cutáneos. La incidencia global fue de 17.5 casos de linfoma por cada 100.000 habitantes y año. En el cuadro 1, se observa la distribución de casos según el diagnóstico histológico. Sobre un total de 1.640 casos elegibles, los linfomas no Hodgkin supusieron 79.4% y el 18.9% fueron pacientes con linfoma de Hodgkin. Se catalogó de linfoma no especificado al 1.3% de los casos y 0.4% de pacientes fueron imposibles de clasificar. Según la célula de origen, tal como se observa en el cuadro 2, la gran mayoría, concretamente 87.3% fueron linfomas de células B maduras. El 9.6% fueron linfomas de células T y NK maduras. En este registro, se identificaron por primera vez en España la distribución por entidades de los distintos tipo de linfoma utilizando la entonces vigente clasificación de la OMS (2001). El 42% de los enfermos con linfoma fueron etiquetados de célula grande B y el 25% de linfoma folicular. El conjunto de los linfomas marginales supuso un 11% y los linfomas linfocíticos y del manto un 7 y un 5% respectivamente. Otros linfomas fueron extremadamente raros. Estos datos se muestran en el cuadro 3.

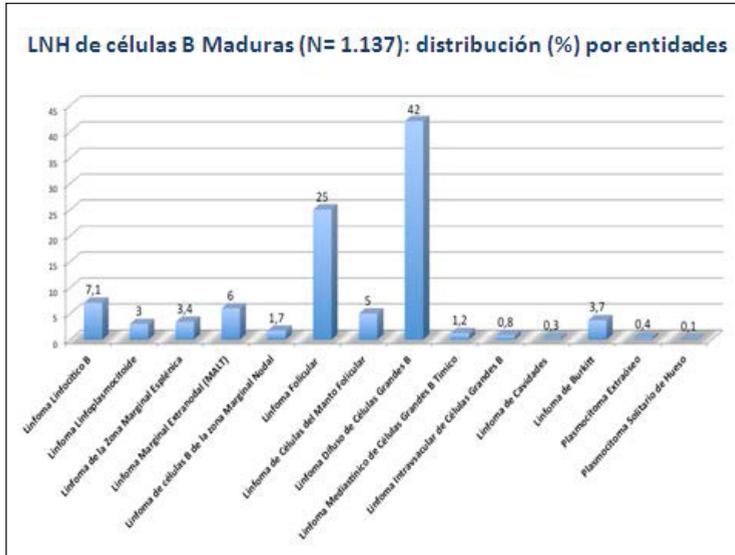


Cuadro 1.



Cuadro 2.

Fue muy interesante el resultado del análisis cualitativo de las discordancias histológicas. Con la finalidad, de corroborar la histología un comité de hemopatólogos expertos revisó aleatoriamente casos de una serie de centros. En total se revisaron detalladamente 245 biopsias siendo evaluables 239. Se consideraron dos tipos de discordancias histológicas. El tipo 1 agrupaba aquellas diferencias patológicas que suponían distinto tratamiento del paciente. En el tipo 2 se incluyeron los casos en los que existía discrepancia en la clasificación histológica, aunque esta diferen-



Cuadro 3.

cia no tenía significación terapéutica. Entre las discordancias de tipo 1 se incluyeron equívocos entre linfoma y lesiones benignas, errores en la tipificación entre linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin y discordancias en la clasificación de distintas variedades de linfoma no Hodgkin. Hubo discordancias histológicas en el 30% de los casos estudiados y en

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LAS DISCORDANCIAS HISTOLÓGICAS

RESULTADOS GLOBALES	
*Casos incluidos	245
*Casos evaluables	239
- Linfoma de Hodgkin	50
-Linfoma B Células Pequeñas	76
-Linfoma B Células Grandes	87
- Linfoma de Células T	23
*Acuerdo diagnóstico	165 (70%)
*Discordancias	74 (30%)
- Tipo I	42 (17%)
- Tipo II	32 (13%)

Cuadro 4.

HISTORIA DE LA HISTOLOGÍA DE LOS LINFOMAS
<ul style="list-style-type: none">• GALL Y MALLORY• RAPPAPORT• KIEL• LUKES Y COLLINS• WF• REAL• FAB• OMS (2001, 2008, 2017)

Cuadro 5.

el 17% fueron de significación terapéutica, como se expresa en el cuadro 4. La concordancia entre los hemopatólogos expertos fue muy alta, del 95%. Sólo hubo un 2,5% de discordancias de tipo 1.

Clásicamente, la histología siempre ha sido reconocida como un factor pronóstico clave en la evolución clínico-terapéutica de los linfomas y por ello, tradicionalmente siempre se ha realizado un gran esfuerzo para la catalogación de estos procesos. La sospecha diagnóstica es clínica, pero siempre el diagnóstico de linfoma es histológico. Históricamente, se han valorado en las biopsias la citología, la arquitectura ganglionar, la inmunohistoquímica, y finalmente los hallazgos cromosómicos y/o moleculares. Esto ha dado lugar a las sucesivas clasificaciones como muestra el cuadro 5. El conjunto de todos estos datos unido a la expresividad clínica de los linfomas ha permitido delimitar una clasificación por entidades por parte de la OMS desde el 2001 hasta la actualidad en 2017. Esta clasificación (2), comprende muy numerosas entidades, con seguridad algunas de ellas provisionales y poco delimitadas, que por su número parecen imposibles de memorizar.

Entre las diversas entidades descritas he seleccionado algunas de ellas para su exposición siguiendo los criterios previamente mencionados.

LINFOMA DE CÉLULA GRANDE INTRAVASCULAR

Según datos del registro español de linfomas de 2003 esta variedad de linfoma es extremadamente rara y supone un 0.8% del total. Aparece

preferentemente en la 6ª y 7ª década de la vida, en cualquier sexo sin predilección alguna.

Su nombre lo debe a la infiltración por células grandes de origen B, dentro de los vasos particularmente capilares y vénulas. La sintomatología clínica depende básicamente de la emergencia de síntomas sistémicos y de la oclusión de los pequeños vasos que puede conllevar disfunción de órganos. Singularmente, son muy frecuentes las alteraciones neurológicas y la afectación cutánea. La infiltración de la médula ósea, del hígado y del bazo puede ocurrir y en ocasiones podemos observar datos clínicos-analíticos propios del síndrome hemofagocítico. Estos últimos hallazgos son más frecuentes en la variedad asiática (3). El diagnóstico se obtiene bien por biopsia cerebral o alternativamente por biopsia cutánea profunda o incluso realizada sobre piel aparentemente sana. El linfoma intravascular es un buen ejemplo de linfoma sin adenopatías y desde el punto de vista terapéutico ha de ser considerado uniformemente como un linfoma diseminado.

El tratamiento de esta variedad de linfoma puede departamentalizarse. Por un lado, el tratamiento sistémico y por otro el del sistema nervioso central.

El tratamiento sistémico consiste en la aplicación de quimio - inmunoterapia, tal como la pauta del CHOP-R o eventualmente otros regímenes más agresivos como el hiper-CVAD-MTX-AraC-R.

Desde el punto de vista del tratamiento sobre el sistema nervioso central, si el examen de líquido cefalorraquídeo es normal y también es normal la RNM lo recomendable es efectuar profilaxis intratecal tradicional. Para aquellos enfermos en los que existen lesiones cerebrales o en la médula espinal, es necesario aplicar un tratamiento específico focalizado en dichas áreas que podría incluir quimioterapia intratecal, quimioterapia sistémica con Metotrexate a dosis altas o eventualmente radioterapia a los sitios afectados.

El pronóstico del linfoma intravascular suele ser adverso si existe afectación del sistema nervioso central y mejor en el caso de que se detecte solamente afectación cutánea. En síntesis, aproximadamente un 60% de los pacientes consiguen una remisión completa y aproximadamente un tercio o más sobreviven 3 años después.

LINFOMA DE CAVIDADES

Se trata de un linfoma extremadamente poco común. Supone aproximadamente un 0.3% del total de linfomas. La mayoría de los casos se

asocian al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (4), aunque solamente del 1 al 4% de los linfomas asociados al Sida son linfoma de cavidades. Ocasionalmente, el linfoma de cavidades puede observarse en otros pacientes inmunosuprimidos en ausencia de infección por HIV (5). Se han descrito casos, en pacientes trasplantados de órganos sólidos y en afectos de hepatitis crónica por virus C.

El linfoma de cavidades es de origen B aunque puede faltar la expresión CD20, de claro predominio masculino y con una relación patogénica clara con el virus herpes tipo 8. Pacientes que padecen trastornos también relacionados con la infección por virus herpes tipo 8, tal como los afectos de sarcoma de Kaposi o de enfermedad de Castleman multicéntrica pueden desarrollar linfoma de cavidades. Es también frecuente en estos pacientes la infección por virus EB aunque no parece jugar este agente un papel patogénico primario como lo hace en el linfoma primitivo del sistema nervioso central.

Desde el punto de vista clínico, el linfoma de cavidades se origina en las serosas involucrando de manera muy preferentemente a la pleura, hasta en el 60-90% de pacientes, aunque el cuadro de serositis puede afectar con menor frecuencia a otros lugares. También es un buen ejemplo de linfoma sin adenomegalias y generalmente sin ningún tumor, aunque se ha descrito excepcionalmente la aparición de tumor sólido en el tracto digestivo.

El diagnóstico se efectúa habitualmente mediante el estudio citológico e inmunofenotípico en el líquido afectado.

El pronóstico de linfoma de cavidades es muy pobre con cualquier tratamiento. En los pacientes HIV positivos, es obligada la combinación entre los antiretrovirales, y las pautas de quimioterapia tipo CHOP, EPOCH o CODOX, M/IVAC. Se añade el Rituximab si existe expresión CD20. En los enfermos no asociados a Sida, se utiliza quimioterapia o quimioinmunoterapia tipo CHOP y reducción de la inmunosupresión. Se debe tener un especial cuidado con los regímenes quimioterápicos que contienen Metotrexate a altas dosis dado, el retraso en el aclaramiento de este fármaco y la toxicidad subsiguiente en pacientes con serositis.

LINFOMAS T PERIFÉRICOS

Los linfomas T periféricos son un grupo heterogéneo de enfermedades habitualmente asociados con un peor pronóstico que los linfomas de origen B.

LINFOMA T PERIFÉRICO NO ESPECIFICADO

Es el más frecuente de los linfomas T periféricos (6). Suponen el 26% de este grupo. Bajo esta entidad se agrupan aquellos linfomas de célula T maduras que no se pueden encuadrar en ninguna de estas entidades ya definidas. Estos linfomas se originan en células postimicas con inmunfenotipo CD2+ CD3+ CD4+ki67elevado, a veces CD30+CD56+.

Debutan clínicamente con enfermedad sintomática y diseminada, con frecuente participación ganglionar extensa y datos en muchas ocasiones de infiltración cutánea y de medula ósea. Son comunes también las manifestaciones clínicas propias de la acción de las citoquinas y de los trastornos inmunes asociados, tal como eosinofilia, prurito, datos de autoinmunidad, presencia de infecciones oportunistas y síndrome hemofagocítico.

El pronóstico es claramente peor en general que en los linfomas B. El tratamiento de los linfomas T periféricos se comentará conjuntamente (7).

LINFOMA ANAPLASTICO SISTEMICO PRIMARIO

Dentro de los denominados anaplasticos se distinguen los sistémicos primarios, ALK+, o ALK-, los asociados a implantes de mama y los cutáneos primarios. Son tumores que difieren tanto desde el punto de vista clínico como molecular (8). Nos referiremos exclusivamente a los anaplasticos sistémicos primarios, que suponen aproximadamente el 2% de los LNH del adulto. Presentan un pico de incidencia bimodal en la juventud y tras los 60 años. En pacientes mayores el tumor, es usualmente ALK-, es decir, no expresa la kinasa del linfoma anaplastico (9). Por el contrario la kinasa del linfoma anaplastico se detecta con mucha frecuencia en pacientes jóvenes englobados en el primer pico de incidencia. La traslocación más comúnmente detectada es la t 2/5 que involucra al gen ALK del cromosoma 2 y al gen de la nucleofosmina en el cromosoma 5.

Es claro el predominio masculino de la enfermedad, especialmente en pacientes jóvenes ALK+. El debut suele ocurrir con síntomas sistémicos, linfadenopatía extensa y frecuente afectación extraganglionar en medula ósea, piel, pulmón e hígado. Puede ocurrir la infiltración de SNC y muy ocasionalmente neutrofilia extrema causada por secreción de IL17 y relacionada con un pronóstico adverso.

LINFOMA T ANGIOINMUNOBLASTICO

Clásicamente se concibió como un trastorno linfoproliferativo benigno que podría sufrir al cabo de un tiempo una transformación linfomatosa. Esto no es así, como han demostrado estudios posteriores, habiendo sido eliminado el antiguo término de linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, ya que en todos los casos se demuestra reordenamiento clonal de los genes del receptor de célula T y representan linfomas malignos (10).

El linfoma T angioinmunoblástico se origina de una población T CD4+. Histológicamente la triada clásica comprende un infiltrado polimorfo con presencia de inmunoblastos, proliferación vascular y depósito material PAS+ intercelular.

Desde el punto de vista clínico, incide en adultos, preferentemente varones, siendo el comienzo agudo con síntomas sistémicos y presentación diseminada de la enfermedad. Es habitual la linfadenopatía generalizada, la hepatoesplenomegalia, el rash, serositis, poliartritis, vasculitis y cierto grado de anemia. Las anomalías del laboratorio son múltiples así como las alteraciones inmunes. Son detectables con frecuencia anemia, eosinofilia, linfopenia, trombopenia, hipoalbuminemia, e hipergammaglobulinemia, paraproteinemia, crioaglutinemia, crioglobulinemia, o test de Coombs directo +. Existe una asociación común con algunos de trastornos inmunes tal como anemia hemolítica, vasculitis, o enfermedad tiroidea.

LINFOMA NK/T TIPO NASAL

Antiguamente denominado reticulosis letal de la línea media o linfoma angiocéntrico, este linfoma extraganglionar es de localización nasal/paranasal o en tracto aero-digestivo alto en más de 90% de los casos y es de origen NK en 90% de los casos, rara vez T (11). En la minoría de los linfomas NK/T no nasales, el PET-TAC descubre en la mayoría de los casos, sino en todos, enfermedad nasal oculta lo que resalta el origen primario del tumor y lo clasifica como enfermedad diseminada. Muy esporádicamente el linfoma se presenta de manera diseminada, con organomegalias y franca expresión leucémica.

En síntesis, es NK en el 90% de los casos y T en el resto. El inmunofenotipo es CD2+, CD7+, CD3citoplasmico+, CD16+, CD56+,y CD57+. Es

un requisito imprescindible para el diagnóstico la presencia de virus EB detectado en las células de linfoma por hibridación *in situ*. Los casos EB negativos, deben ser filiados como linfoma T periférico no especificado. El papel patogénico del virus EB es incuestionable en todos los estudios efectuados. Es muy relevante la carga de DNA viral EB en plasma y su relación con el volumen de tumor y la supervivencia.

El linfoma NK/T nasal es más frecuente en Asia y Sudamérica y se presenta casi siempre como enfermedad localizada nasal y paranasal. Rara vez se asocia a síndrome hemofagocítico. La biopsia diagnóstica revela un infiltrado polimorfo, invasión vascular y necrosis. La presencia detectada por hibridación *in situ* del virus EB es imprescindible para el diagnóstico.

LINFOMA T ASOCIADO A ENTEROPATIA

Se trata de un linfoma T periférico de origen gastrointestinal y asociado a enfermedad celiaca (12). Supone menos del 1% de los linfomas no Hodgkin y menos del 5% de linfomas gastrointestinales. Es de predominio masculino y aparece más abundantemente en áreas geográficas donde es común la enfermedad celiaca, como Irlanda y países del Norte de Europa.

Se origina a partir de células T citotóxicas, intraepiteliales del intestino y afecta generalmente a yeyuno proximal. Histológicamente, exhibe un infiltrado neoplásico polimorfo de origen T, con reordenamiento clonal TCR y asociación con algunos antígenos HLA observados frecuentemente en la celiaca, tal como DQA1'0501 y DQB1'0201. Los pacientes con celiaca diagnosticada tardíamente tienen un mayor riesgo de desarrollar este tipo de linfoma, que se puede prevenir con diagnóstico precoz y dieta sin gluten. Los enfermos con celiaca latente, es decir, serología positiva y ausencia de atrofia de las vellosidades de la biopsia duodenal no padecen riesgo de linfoma. La razón de la asociación entre la enfermedad celiaca y este tipo de linfoma T periférico es desconocida ¿estimulo antigénico crónico?

Clínicamente, debutan con sintomatología de dolor abdominal y datos de obstrucción, hemorragia o perforación. Son frecuentes los síntomas sistémicos y la presentación en estadios avanzados. El diagnóstico sobreviene en muchas ocasiones tras el examen de la pieza quirúrgica.

El pronóstico del linfoma T asociado a enteropatía es pobre. Raros casos localizados pueden curarse con la resección quirúrgica.

LINFOMA T HEPATOESPLENICO

Antiguamente este tipo de linfoma se conocía como linfoma T gamma/delta hepatoesplénico. Posteriormente, se observaron casos que expresaban el receptor alfa/beta, por lo que su nombre ha pasado a ser linfoma hepatoesplénico. Es un linfoma extremadamente raro y propio de varones jóvenes. En una fracción de enfermos existe el antecedente de inmunosupresión crónica, tal como trasplante de órganos sólidos, trastornos linfoproliferativos, o enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha documentado relación entre la aparición de este tipo de linfoma y el empleo de monoclonales anti TNF para el tratamiento de jóvenes afectados de enfermedad Crohn. La patogénesis de este linfoma es desconocida, y la patología revela monomorfismo por células de linfoma de mediano tamaño que muestran positividad para CD2, CD 3, CD7 CD16 y reordenamiento clonal TCRgamma/delta en la mayoría de los casos. Estas células infiltran los sinusoides de hígado, bazo y de médula ósea. Pueden detectarse desde el punto de vista citogenético un isocromosoma 7q o eventualmente otras alteraciones a nivel del 7.

Los pacientes suelen debutar con síntomas sistémicos, hepatoesplemegalia y citopenias. Es otro ejemplo de linfomas sin adenomegalias. El diagnóstico habitualmente se consigue por biopsia de hígado o médula ósea. Es rara la expresión de sangre periférica (13) (14).

SÍNTESIS DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN LOS LINFOMAS T PERIFÉRICOS

El pronóstico en los linfomas T periféricos es claramente peor que en los linfomas de origen B (15). El Índice Pronóstico Internacional (IPI), tiene cierto valor predictivo, como el estado ALK en el caso de los linfomas anaplásicos.

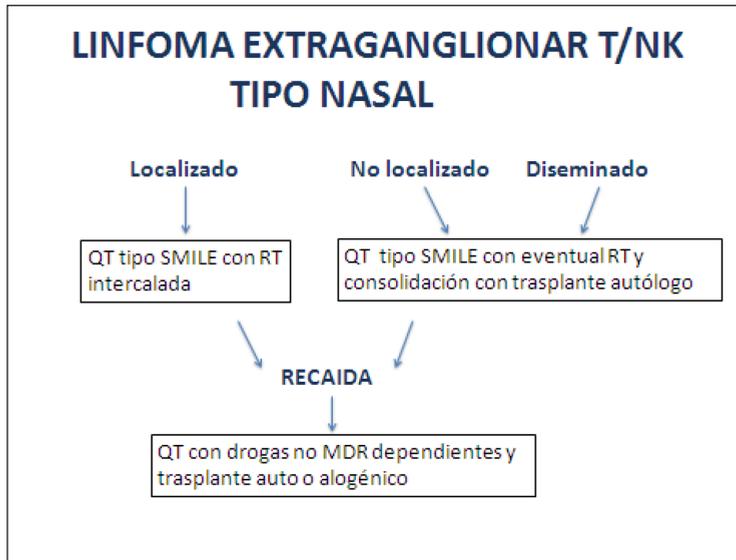
Desde el punto de vista terapéutico se recomienda en general quimioterapia tipo CHOP en pacientes con edad superior a 60 años. En los enfermos más jóvenes se preconiza la adición de etoposido al CHOP, régimen denominado CHOEP, en la esperanza de mejorar los resultados con una toxicidad aceptable (16) (17).

La terapia de consolidación con irradiación o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TASPE), ha sido considerada en el contexto de la obtención de una remisión completa con el tratamiento

quimioterápico primario (18) (19) (20). En pacientes con enfermedad limitada, es decir loco-regionalizada, es recomendable la radioterapia de consolidación. En los casos de enfermedad diseminada que obtienen la remisión completa, puede considerarse la observación si el IPI es bajo y la práctica de trasplante autólogo en aquellos con IPI alto. En el caso de linfomas anaplásticos quizá incluso el valor pronóstico de IPI sea superior al estado ALK. En caso de recaída, en los linfomas anaplásticos está indicada la administración del anti CD30 Brentuximab (21) ya que consigue respuestas completas en un número significativo y permite efectuar la consolidación ulterior con trasplante autólogo o alogénico (22). Raros casos de linfoma T asociado a enteropatía pueden curarse con la resección quirúrgica.

Un problema especial es el tratamiento del linfoma NK/T tipo nasal (23). En los casos localizados, es decir I o II contiguo, se propone la combinación de quimio y radioterapia (24) (25). La dosis de esta última debiera ser igual o superior a 50G y con intensidad modulada para reducir toxicidad. Se ha discutido si la radioterapia debiera de ser concomitante o secuencial o si incluso la radioterapia sola fuera un tratamiento correcto. La radioterapia como tratamiento único, no debe de ser aplicada, ya que en un 25-40% de los pacientes se escapan y recaen a distancia. Por ello siempre debe asociarse quimioterapia. Las células NK expresan una alta concentración de glicoproteína P y esta característica se conserva en las células NK linfomatosas produciendo un fenotipo de multi resistencia a drogas (MDR). Por ello es ineficaz el CHOP y las pautas con antraciclinas. Deben de emplearse drogas no MDR dependientes tal como Dexametasona, metotrexate e ifosfamida.

Un régimen quimioterápico adecuado es la pauta SMILE (26) (Dexa, metotrexate, ifosfamida, L-asparaginasa y etoposido) en pauta intercalada con la radioterapia. Combina esta pauta drogas no MDR dependientes con la L-asparaginasa muy efectiva en los linfomas NK/T en recaída y etoposido por su utilidad en el síndrome hemafagocítico asociado a linfomas NK/T o T periféricos. No se realiza rutinariamente en estadios I o II contiguo profilaxis sobre el sistema nervioso central. En los estadios II no contiguos se propone quimioterapia tipo SMILE aplicando profilaxis sobre el sistema nervioso central a pacientes con IPI elevado. Los casos que obtienen respuesta parcial o completa de linfomas NK/T nasal no localizados o diseminados con quimioterapia tipo SMILE y eventual radioterapia son candidatos a consolidación con trasplante autólogo. Es necesario resaltar el papel clave para el seguimiento del



Cuadro 6.

PET-TAC y de la carga de DNA viral EB plasmática. UN PET-TAC positivo debe ser indicativo de biopsia para diagnosticar tumor y excluir infección. La cuantificación del DNA viral EB plasmático puede ser indicativa de remisión o de eventual recaída, a veces antecediendo al desarrollo clínico de la afección. Estos controles deben practicarse a largo plazo dada la posibilidad de recaídas tardías.

En todos los pacientes con recaída que ocurre en el 30% de casos localizados y el 80% de los diseminados, se recomienda una segunda línea de quimioterapia con drogas no MDR dependientes seguidas de consolidación con autólogo o alogénico (27) (28). Un esquema del tratamiento de los linfomas NK/T tipo nasal se observa en el cuadro 6.

CONSIDERACIONES FINALES

Los linfomas son heterogéneos desde el puntos de vista histológico, inmunológico, citogenético, molecular, clínico y terapéutico.

Los linfomas agresivos más frecuentes como el linfoma de célula grande B con la pauta CHOP -R consiguen remisiones muy frecuentes y duraderas que son mejores en aquellos de fenotipo centro germinal que en los de fenotipo activado. Los linfomas de célula grande B con recaída

quimiosensible al DHAP, obtienen con trasplante autólogo 20-30% aproximadamente de largas supervivencias en remisión (29).

En los linfomas indolentes, en la década de los 90 nuestro grupo mostró el beneficio de la quimio-inmunoterapia, empleando por primera vez la asociación del CVP tipo Bagley, con alfa interferón recombinante que prolongó de manera significativa la supervivencia libre de enfermedad (30). El uso posterior del Rituximab mejora los resultados quimioinmunoterápicos.

Sin embargo, los linfomas poco comunes, previamente descritos, básicamente algunos de origen B como el intravascular y el linfoma de cavidades y los linfomas T periféricos, ofrecen unos resultados terapéuticos en general adversos con cifras del 20-40% de casos de largos supervivientes. Es imprescindible la cooperación internacional dada la baja incidencia de los mismos, para el desarrollo de ensayos prospectivos aleatorizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. RAFAEL GABRIEL SANCHEZ, REYES ARRANZ, SILVANA DAMIANO, AGUSTÍN ACEVEDO, BEATRIZ AGUADO BUENO, J. M.^a FERNÁNDEZ RAÑADA. Registro Español de Linfomas. DRUG Farma SL IFLL 2005.
2. STEVEN H. SWERDLOW, ELIAS CAMPO, STEFANO A. PILERI, NANCY LEE HARRIS, HARALD STEIN, REINER SIEBERT, RANJANA ADVANI, MICHELE GHIELMINI, GILLES A. SALLES, ANDREW D. ZELENETZ, and ELAINE S. JAFFE. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016, 127. 2375-2385.
3. TAKUHBI MURASB, SHIGBO NAKAMURA, KIYOTAKA KAWAUCHI, HIROMITSU MATSUZAKI, CHIKARA SAKAI, TOHRU INABA, KAORR NASU, KAZUHIRO TASHIRO, TAIZAN SUCHI AND HIDBHIKO SAITO. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *British Journal of Haematology* 2000, 111. 826-834
4. EMMANUELLE BOULANGER, LAURENCE GÉRARD, JEAN GABARRE, JEAN-MICHEL MOLINA, CHRÍSTOPHE RAPP, JEAN-FRANCOIS ABINO, JACQUES CADRANEL, SYLVIE CHEVRET, and ERIC OKSENHENDLER. Prognostic Factors and Outcome of Human Herpesvirus8 -Associated Primary Effusion Lymphoma in Patients With AIDS. *Journal of Clinical Oncology* 2005, 23. 4372-4380.
5. CHEZI GANZEL, JACOB M. ROWE, and ROSA RUCHLEMER. Primary effusion lymphoma in a HIV-negative patient associated with hypogammaglobulinemia. *American Journal of Hematology* 2011, 86. 777-781.
6. DENNIS D. WEISENBURGER, KERRY J. SAVAGE, NANCY LEE HARRIS, RANDY D. GASCOYNE, ELAINE S. JAFFE, KENNETH A. MACLENNAN, THOMAS RÜDIGER, STEFANO PILERI, SHIGEO NAKAMURA, BHARAT NATHWANI, ELIAS CAMPO, FRANCOISE BERGER, BERTRAND COIFFIER, WON-SEOG KIM, HARALD HOLTE, MASSIMO

- FEDERICO, WING Y. AU, KENSEI TOBINAI, JAMES O. ARMITAGE, and JULIE M. VOSE. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood*, 2011, 117. 3402-3408.
7. J. S. ABRAMSON, T. FELDMAN, A. R. KROII-DESROSIERS, L. S. MUFFLY, E. WINER-, C. R. FLOWERS, F. LANSIGAN, C. NABHAN , L. J. NASTOUI, R. NATH, A. GOY, J. J. CASTILLO, D. JAGADEESH, B. WODA, S. T. ROSEN, S. M. SMITH & A. M. EVENS. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. *Annals of Oncology* 2014, 25. 2211-2217.
 8. KERRY J. SAVAGE, NANCY LEE HARRIS, JULIE M. VOSE, FRED ULLRICH, ELAINE S. JAFFE, JOSEPH M. CONNORS, LISA RIMSZA, STEFANO A. PILERI, MUKESH CHHANABHAÍ, RANDY D. GASCOYNE, JAMES O. ARMITAGE, and DENNIS D. WEISENBURGER. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008, 111. 5496-5504.
 9. EDGARDO. R. PARRILLA CASTELLAR, ELAINE S. JAFFE, JONATHAN W. SAID, STEVEN H. SWERDLOW, RHETT P. KETTERLING, RYAN A. KNUDSON, JAGMOHAN S. SIDHU, ERIC D. HSI, SHRIDEVI KARIKEHALLI, LIUYAN JIANG, GEORGE VASMATZIS, SARAH E. GIBSON, SARAH ONDREJKA, ALINA NICOLAE, KAREN L. GROGG, CRISTINE ALLMER, KAY M. RISTOW, WYNDHAM H. WILSON, WILLIAM R. MACON, MARK E. LAW, JAMES R. CERHAN, THOMAS M. HABERMANN, STEPHEN M. ANSELL, AHMET DOGAN, MATTHEW J. MAURER, and ANDREW L. FELDMAN. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood* 2014, 124. 1473-1480.
 10. MASSIMO FEDERICO, THOMAS RUDIGER, MONICA BELLEI, BHARAT N. NATHWANI, STEFANO LUMINARI, BERTRAND COIFFIER, NANCY L. HARRIS, ELAINE S.] ALFE, STEFANO A. PILERI, KERRY] SAVAGE, DENNIS D. WEISENBURGER,]AMES O. ARMITAGE, NICHOLAS MOUNIER, and]ULIE M. VOSE. Clinicopathologic Characteristics of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Analysis of the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Journal of Clinical Oncology* 2012, 31. 240-246.
 11. YE-XIONG LI, HUI FANG, QING-FENG LIU, JIADE LU, SHU-NAN QI, HUA WANG, JING JIN, WEI-HU WANG, YUE-PING LIU, YONG-WEN SONG, SHU-LIAN WANG, XIN-FAN LIU, XIAO-LI FENG, and ZI-HAO YU. Clinical features and treatment outcome of nasal-type NK/T-cell lymphoma of Waldeyer ring. *Blood* 2008, 112. 3057-3064.
 12. ANDREAS ZETTL, MD, RON DELEEUW, EUGENIA HARALAMBIEVA, MD , and HANS KONRAD MUELLER HERMELINK, MD. Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma. *American Journal of Clinical Pathology* 2007, 127. 701-706.
 13. G. S. FALCHOOK, F. VEGA, N. H. DANG, F. SAMANIEGO M. A. RODRIGUEZ R. E. CHAMPLIN, C. HOSING, S. VERSTOVSEK & B. PRO. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. *Annals of Oncology* 2009, 20. 1080-1085.
 14. KARIM BELHADJ, FÉLIX REYES, JEAN-PIERRE FARCET, HERVÉ LILLY, CHRISTIAN BASTARD, RÉGIS ANGINON, ERIC DECONINCK, FRÉDÉRIC CHARLOTTE, VÉRONIQUE L.:EBLOND, ERIC LABOUYRIE, PIERRE LEDERLIN, JEAN-FRANÇOIS

- EMILE, BÉATRICE DELMAS-MARSALET, BERTRAND ARNULF, ELIE-SERGE ZAFRANI, and PHILIPPE GAULARD. Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003, 102. 4261-4269.
15. VIVIEN MAK, JEREMEY HAMM, MUKESH CHHANABHAÍ, TAMARA SHENKIER, RICHARD KLASA, LAURIE H. SEHN, DIEGO VILLA, RANDY D. GASCOYNE,] OSEPH M. CONNORS, and KERRY J. SAVAGE. Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progression: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2013, 31. 1970-1976.
 16. NORBERT SCHMITZ, LORENZ TRÜMPER, MARITA ZIEPERT, MAIKE NICKELSEN, ANTHONY D. HO, BERND METZNER, NORMA PETER, MARKUS LOETFLER, ANDREAS ROSENWALD, and MICHAEL PFREUNDSCHUH. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010, 116. 3418-3425.
 17. ALISON J MOSKOWITZ, MATTHEW A. LUNNINGAND STEVEN M. HORWITZ . Lymphoma and lymphoid neoplasia. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood How I Treat* 2014, 1-7
 18. JOSÉ RODRÍGUEZ, EULOGIO CONDE, ANTONIO GUTIÉRREZ, REYES ARRANZ, MARCOS GANDARILLAS, ÁNGEL LEÓN, JESUS OJANGUREN, ANNA SUREDA, DOLORES CARRERA, MAURICIO BENDANDI, JOSÉ MORALEDA, JOSÉ MARÍA RIBERA, CARMEN ALBO, ALFONSO MORALES, JUAN CARLOS GARCÍA, PASCUAL FERNÁNDEZ, GUILLERMO CAÑIGRAL, JUAN BERGUA, MARÍA DOLORES CABALLERO. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. The GELTAMO experience. *European Journal of Haematology* 2007, 78. 290-296.
 19. ESA JANTUNEN, ARIANE BOUMENDIL, HERVE FINEL, JIAN-JIAN LUAN, PETER JOHNSON, ALESSANDRO RAMBALDI, ANDREW HAYNES, MICHEL A. DUCHOSAL, WOLFGANG BETHGE, PIERRE BIRON, KRISTINA CARLSON, CHARLES CRADDOCK, CLAUDIUS RUDIN, JURGEN FINKE, GILLES SALLES, FRANK KROSCHINSKY, ANNA SUREDA, and PETER DREGER, On Behalf Of The Lymphoma Working Party Of The Ebmt. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood* 2013, 121. 2529-2532.
 20. MARK J. BISHTON and ANDREW HAYNES. Combination chemotherapy followed by autologous stem cell transplant for enteropathy-associated T cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 2006, 136. 111-113.
 21. MICHELE A. FANALE, STEVEN M. HORTWIZ, ANDRES FORERO-TORRES, NANCY L. BARLETT, H. ADVANI, BARBARA PRO, ROBERT W. CHEN, ANDREW DAVIES, TOM ILLIDGE, DIRK HUELMEYER, DANAA. KENNEDY and ANDREW SCHUSTOV. Brentuximab Vedotin in the Front-Line Treatment of Patients With CD30+ Peripheral T-Cell Lymphomas: Results of a Phase I Study. *Journal of Clinical Oncology* 2014, 28. 3137-3143.
 22. A. DODERO, F SPINA, F NAMI, F PATRIARCA, I CALVATTONI, F BENEDETTI, F CICERI, D BARONCIANI, R SCIMIE, E POGLIANI, A RAMBALDI, F BONIFAZI, D DALTO, B BRUNO and CORRADINI. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-

- cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012, 26. 520-526.
23. ERIO TSE AND YOK-LAM KWONG. Lymphoma and lymphoid neoplasia. How I treat NK/T-cell lymphomas. *Blood* 2013 01. 42-48.
 24. MOTOKO YAMAGUCHI, RITSURO SUZUKÍ, MASAHÍKO OGUCHÍ, NAOKO ASANO, JUN AMAKI, TAKESHI AKIBA, TAKESHI MAEDA, SATOSHI ITASAKA, NOBUKO KUBOTA, YOSHIHIRO SAITO, YUKIO KOBAYASHI, JUN ITAMI, KYOKO UEDA, KANA MÍYAZAKI, NORIKO II, NAOTO TOMITA, NODOKA SEKIGUCHI, JUN TAKÍZAWA, BUNGO SAÍTO, TOHRU MURAYAMA, TOSHIHÍKO and O, HÍDEHO WADA, RÍE HYO, YASUO EJÍMA, MASATOSHÍ HASEGAWA, and NAOYUKÍ KATAYAMA. Treatments and Outcomes of Patients With Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma Diagnosed Between 2000 and 2013: A Cooperative Study in Japan. *Journal of Clinical Oncology* 2017,35. 32-39
 25. ZHAO-YANG WANG, QING-FENG LIU, HUA WANG, JING JIN, WEI-HU WANG, SHU-LÍAN WANG, YONG-WEN SONG, YUE-PING LIU, HUI FANG, HUA REN, RUN-YE WU, BO CHEN, XI-MEIZHANG, NING-NING LU, LI-QIANG ZHOU, and YE-XIONG LI. Clinical implications of plasma Epstein-Barr virus DNA in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma patients receiving primary radiotherapy. *Blood* 2012, 120. 2003-2010.
 26. YOK-LAM KWONG, WON SEOG KIM, SOON THYE LIM, SEOKJIN KIM, TIFFANY TANG, ERIC TSE, ANSKARY. H. LEUNG, and CHOR-SANG CHIM. Smile for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012, 120. 2973-2980.
 27. E TSE, TSY CHAN, L P KOH, W-J CHNG, W-S KIM, T TANG S-T LIM, AKW LIE and Y-L KWONG. Allogeneic haematopoietic SCT for natural killer/T-cell lymphoma: a multicentre analysis from the Asia Lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2014, 49. 902-906.
 28. DAISUKE ENNISHI, YOSHINOBU MAEDA, NOBUHARU FUJII, EISEI KONDO, KATSUJI SHINAGAWA, KAZUMA IKEDA, KOICHI ICHIMURA, TADASHI YOSHINO, & MITSUNE TANIMOTO. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Leukemia Lymphoma* 2011, 52 (7). 1255-1261.
 29. T. PHILIP, F. CHAUVIN, J. ARMITAGE, D. BRON, A. HAGENBEEK, P. BIRON, G. SPITZER, W. VELASQUEZ, D.D. WEISENBURGER, J. FERNANDEZ-RANADA, R. SOMERS, V. RIZZOLI, J. L. HAROUSSEAU, J.J. SOTTO, J.Y. CAHN, F. GUILHOT, J. BIGGS, P. SONNEVELD, J. L. MISSET, A MANNA, S. JAGANNATH, C. GUGLIELMI, C. CHEVREAU, A DELMER, G. SANTINI, AND B. COIFFIER. Parma International Protocol: Pilot Study of DHAP Followed by Involved-Field Radiotherapy and BEAC With Autologous Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1991, 77. 1587-1592.
 30. REYES ARRANZ, PILAR GARCÍA-AIFONSO, PAZ SOBRINO, PILAR. ZAMORA, RAFAEL CERRIÓN, JOSÉ GARCÍA-LARAÑA, GUILLERMO PÉREZ, JAVIER LÓPEZ, ESPERANZO LOVILLO, MATÍLDE LOZANO, CONSUELO RAYÓN, RAMÓN COLOMER, MANUEL GONZÁLEZ BARÓN, EDUARDO FLORES, GUMERSINDO PÉREZ-MANGA, and JOSÉ M. FERNÁNDEZ-RAÑADA. Role of Interferon Alfa-2b in the Induction and Maintenance Treatment of Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From a Prospective, Multicenter Trial With Double Randomization. *Journal of Clinical Oncology* 1998, 16. 1538-1546.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 3 DE OCTUBRE DE 2017

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

**LA VIOLENCIA DE GÉNERO ENTENDIDA COMO
EL SÍNDROME DE OTELO**

***GENDER-BASED VIOLENCE THOUGHT AS
THE OTHELLO SYNDROME***

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

LA OTRA FRONTERA DE LA PSIQUIATRÍA

PSYCHIATRY'S OTHER FRONTIER

Por el Prof. HÉCTOR PÉREZ-RINCÓN

Académico Correspondiente Extranjero

LA VIOLENCIA DE GÉNERO ENTENDIDA COMO EL SÍNDROME DE OTELO

GENDER-BASED VIOLENCE THOUGHT AS THE OTHELLO SYNDROME

Por el Excmo. Sr. D. FRANCISCO ALONSO FERNÁNDEZ

Académico de Número

Resumen

La llamada hoy violencia de género constituye una pandemia emergente de violencia machista iniciada hace 50 años, a partir del control de la natalidad, facilitada por el advenimiento de la píldora contraceptiva, con arreglo a estas tres características: maltratador masculino, víctima femenina y una relación de pareja o expareja entre ambos.

Se propone la designación de síndrome de Otelos que ofrece las ventajas nominal y conceptual de englobar las tres características citadas y constituir un nuevo enfoque del problema. En la mayor parte de los casos interviene como detonante el mecanismo de los celos eróticos, que cubre un amplio espectro desde unos celos reactivos a los acontecimientos de la vida hasta un delirio de infidelidad. Se pone de relieve como tema asistencial central la recuperación de la salud mental del maltratador, con lo que se beneficia la preservación de la vida de la mujer.

Abstract

The gender-based violence constitutes today an emergent pandemicity of sexist violence, which started fifty years ago, since the control of natality, according to these three factors: male aggressor, female victim and relation of couple or excouple between both.

It is proposed here the new name Othello syndrome, which includes the three features named and above all constitutes a new point of view assuming as central goal the mental health of the aggressor where it is present almost always the experience of erotic jealous as an explosive mechanism against the woman.

Nos encontramos ante una tremenda calamidad pública, social y sanitaria. Un transtorno polifacético o poliédrico en cuyas caras sobresalen la criminológica, la judicial y otras. Hace dos años en esta tribuna la profesora y académica María Castellanos afrontó el problema desde la perspectiva médico-forense con una exposición didáctica y lúcida. Hoy voy a abordar el estudio de esta plaga desde la perspectiva de la psicopatología, la psiquiatría o la salud mental.

Podemos definir, esta grave plaga social polifacética, como una pandemia de violencia machista emergente en los últimos 45 años, polarizada en los países de cultura occidental. Como vemos el problema tiene una filiación histórico-cultural que trataremos de desentrañar y comprender. En los países de cultura poco evolucionada ha imperado siempre la violencia machista más salvaje que podríamos denominar violencia cruda, bajo la forma de una mutilación corporal respaldada por la esclavitud o la entrega a la prostitución. En realidad no hay violencia cocida (usando los términos de Levi Strauss) sino que todo maltrato femenino es crudo o salvaje, si bien hay algunas formas de *violencia* más salvajes que otras.

En cuanto a fechas históricas hay que precisar que hasta hace 50 años, las niñas estaban sometidas a una educación patriarcal autoritaria que perseguía la finalidad inconfesable de incapacitarlas para llevar una vida independiente. En consecuencia surgían unas mujeres sumisas, obedientes, sometidas, siempre tuteladas por el varón, enjauladas por fuera y encorsetadas por dentro.

Hace unos 50 años, acontece el control de la natalidad, gracias al advenimiento de la píldora contraceptiva. Consiguientemente sobreviene la incorporación masiva de la mujer a los estudios universitarios y al mundo laboral o el trabajo extradoméstico. En consecuencia, la mujer se emancipa, se desinhibe en sus rasgos personales interiores y al exterior muestra una conducta libre e independiente en el plano social. A la sombra de esta emancipación femenina se produce una serie de cambios en cascada: la revolución sexual, la crisis de familia, la crisis de pareja y naturalmente como efecto de rebote el cambio de postura de la población masculina, tratando de recibir a la nueva mujer, como una camarada y no como una sierva.

Un sector masculino, tal vez representado por un 10% de la población masculina, se radicaliza en la posición machista de posesión de la mujer y la instrumentaliza con la violencia propia de la época. No olvidemos que estábamos entonces en los años 60 del siglo pasado, y el siglo XX ha sido el siglo de la barbarie, donde además de contarse con

un instrumental destructor más potente que nunca, el ser humano ha experimentado una cierta regresión, transformándose de Homo Sapiens Sapiens en Homosapiens Brutalíe o Barbarus. Y así surge el protagonista del fenómeno que hoy llamamos Violencia de Género, un término que es una provocación al sentido común, sobre todo por estos tres datos: primero, no contiene ninguna referencia a los tres elementos de la plaga (maltratador masculino, víctima femenina y relación de pareja o ex pareja entre ambos), lo cual constituye un vacío semántico.

Su ambigüedad conceptual ha llevado a algunos autores a confundir esta denominación con los títulos de violencia doméstica o violencia conyugal, y además a dejarse arrastrar por criterios arbitrarios, en la selección de muestras para los estudios sociodemográficos. Finalmente, al dejarse llevar por el sentido abstracto de la violencia de género, se ha prescindido del estudio del estado mental del protagonista de esta violencia.

Precisamente, para corregir estas lagunas semántica, conceptual y sobre todo de desenfoque del tema, vengo a proponiendo la nueva denominación de Síndrome de Otelo (SO).

El SO hace alusión al personaje Otelo de la tragedia de Shakespeare de este nombre, una tragedia escrita en 1603 (dos años antes de la publicación del primer tomo del Quijote) y una de sus obras escénicas más brillantes y celebradas, en competencia con Romeo y Julieta.

Aquí presento una lámina de Otelo, que es una pintura, de Muñoz Degrain, pintor español de ascendencia francesa y especialista en pinturas de pasajes literarios. Representa el momento en que Otelo ha estrangulado a su esposa Desdémona.

Con la nueva designación de SO no solo trato de cubrir la ambigüedad semántica y conceptual, sino dar un vuelco al modo de abordar esta plaga, colocando en el ojo del huracán el estado mental del maltratador.

En la mayoría de casos del maltrato femenino interviene como detonante explosivo el mecanismo de los celos eróticos, o sea la celotipia erótica o pasión de los celos eróticos. En la mayor parte de los actos de maltrato masculino hoy emergente contra su pareja femenina está presente el detonante explosivo de la celopatía erótica.

La celopatía erótica se distribuye en un amplio espectro entre fenómenos extendidos entre el polo de la sospecha, más o menos reactiva, o sea fundada en los acontecimientos de la vida o en la conducta de la mujer; y la convicción delirante de la traición femenina en forma de una convicción incontrovertible que no se deja influir por el razonamiento ni



por la refutación lógica. Este delirio erótico casi nunca coincide con la realidad, o sea que el delirio de infidelidad suele ser una sustitución de la realidad. Además existen otros tipos estructurales de celos como las ideas sobrevaloradas de celos o las dudas obsesivas.

Para tipificar la pasión de los celos eróticos nos atenemos en cada caso a estudiar los rasgos fenomenológicos, estructurales y comprensivos del celópata, su relación con los acontecimientos de la vida y sus reflejos en la conducta y la vida emocional. Debe de quedar claro, por tanto, que puede haber un delirio de infidelidad coincidente con el comportamiento femenino infiel, pero que esta coincidencia es excepcional y accidental. En este caso el delirio de infidelidad y el hecho coinciden como si fueran fenómenos paralelos.

Los celos intervinientes como la matriz del maltrato femenino, se caracterizan por estas cuatro características:

- Celos machistas o posesivos que surgen cuando se siente amenazada la posesión de la mujer; es decir, celos contruidos en torno a la vivencia de la posesión de la pareja extendida a su persona, su libertad y su vida.

- Celos eróticos de tema sexual, más que de tema emocional, lo que denota un significado muy poco platónico.
- Celos particularmente violentos, prestos a pasar a la acción agresiva, la cual puede surgir como violencia defensiva, para protegerse contra la soledad y el abandono, o como violencia expresiva del odio o del rencor contra la mujer supuestamente traidora. Este fue el caso de Otelo que después de haber matado a su esposa, susurraba a Yago: «Nueve años seguidos quisiera estar matándola».
- Finalmente, se trata de un fenómeno oculto por el disimulo, la mentira o el engaño, lo cual, es un rasgo común de todos los celos eróticos (precisamente la palabra celos se deriva del verbo latino celare que significa ocultar).

El tema fenomenológico primordial es por qué el hombre se vuelve celoso y maltratador de su pareja.

Al no haber ningún factor de presencia constante ni de acción unívoca, valoramos los factores intervinientes como elementos de riesgo o de vulnerabilidad. A medida que el factor de riesgo alcanza un grado más intenso o su asociación es más numerosa se acrecienta el riesgo de cristalizar la relación con la mujer en el Síndrome de Otelo. La detección de los factores de riesgo es una pista muy estimable para orientar la actividad preventiva sobre el SO, así como también para enfocar adecuadamente el tratamiento.

Basándome en la revisión bibliográfica y en mi experiencia personal, sistematizo los factores de riesgo más efectivos en cinco series:

1. El antecedente infantojuvenil de maltrato personal o familiar. Todo niño preescolar o escolar o adolescente que ha recibido malos tratos familiares o ha presenciado el maltrato a su madre, tiene una especial propensión a transformarse en maltratador. Se trata de una violencia intergeneracional transmitido de una generación a la siguiente a través de una violencia aprendida, pero también de una violencia genética al contar con la disposición genética presente en el padre maltratador. El antecedente del maltrato personal o familiar es una de las referencias más firmes para efectuar la prevención primaria evitando que el maltratado se transforme en un maltratador mediante la aplicación en la edad escolar de un sistema reeducativo o epigenético. Un rastro para detectar a los niños

maltratados es que suelen presentar un trastorno de conducta o un retraso en el aprendizaje escolar.

2. La situación vital distresante, representada por el distrés familiar o laboral. Las fuentes del distrés familiar se distribuyen en una amplia gama: desajuste de pareja sentimental o sexual, problemas con los hijos o baja renta. El distrés laboral puede aparecer en forma de un conflicto ocupacional crónico (problemas con los compañeros o los jefes o con el trabajo), pero sobre todo como inestabilidad del trabajo situación de desempleo o de subempleo. El hombre distresado familiar o laboral propende a canalizar su sobrecarga emocional en forma de violencia proyectada en especial sobre su pareja.
3. La actitud machista contra la mujer en forma de autoritarismo, arrogancia o menosprecio. Está presente en el 70% de los maltratadores de pareja. En un tercio de ellos el comportamiento violento se extiende a su conducta habitual o a su deficiente integración social. Llamamos la atención de que el 50% de los malos maltratadores son individuos de violencia exclusiva contra su pareja. Se trata de maltratadores disfrazados u ocultos, bien integrados con sus amigos y compañeros y carentes de antecedentes de violencia, perfectamente integrados en la macrosociedad sin problemas. Todo lo cual los define como violentos exclusivos contra su pareja.
4. El consumo de drogas encabezado por la ingestión de bebidas alcohólicas moderada o abusiva, ya que el alcohol es la molécula de la violencia, o sea el producto químico externo que más exalta el comportamiento violento, lo que se debe a su acción liberadora de impulsos. El cannabis, la droga más consumida después del alcohol, también provoca con frecuencia comportamientos de violencia, dada su acción desequilibrante sobre el estado afectivo y el autocontrol emocional. Otras drogas tipo cocaína y anfetaminas determinan, como uno de sus efectos propios predilectos, el comportamiento de violencia.
5. Los síntomas psicopatológicos pertenecientes a rúbricas muy diversas, cuya amplia diversidad autoriza a hablar de distribución transnosográfica. Su presencia es, si bien no constante, relativamente frecuente en la forma de las rubricas siguientes:

La hiperactividad, con déficit de atención: Un trastorno propio de los niños y de los adolescentes que se perpetúa muchas veces en los adultos en forma de impulsividad.

La personalidad psicopática que integra el maltrato como un capítulo más de su vida antisocial. Se dispone de rasgos suficientes para pensar que el personaje Otelo tenía una personalidad psicopática asociada con crisis epilépticas. La personalidad narcisista que interviene más aquí en las formas de una baja autoestima que en el narcisismo megalómano, constituido en torno de la exaltación de su autoestima. La personalidad limite, cuyo comentario omito por ser muy poco frecuente en la población masculina. Y la personalidad lexitímica definida por su incapacidad para reconocer las emociones propias y ajenas (un trastorno masculino y un sufrimiento femenino), que embarga de aburrimiento a su pareja y con cierta frecuencia se acompaña de explosiones coléricas contra la mujer.

La depresión disfórica o irritable y la depresión paranoide, cuadros especiales o atípicos del trastorno depresivo relativamente frecuentes, que no suelen diagnosticarse o se confunden con trastornos de personalidad, generan maltrato a través de un humor irritable o explosivo o unas ideas de desconfianza o perjuicio.

El trastorno del espectro bipolar, representado aquí en especial por la personalidad hipertímica (exaltación emocional y de los impulsos) o por un episodio hipomaniaco configurado como si fuera una personalidad psicopática. Mi primer trabajo científico versó precisamente sobre este tema: La hipomanía pseudopsicopática. Un diagnóstico diferencial importante por la diversidad de su tratamiento y su pronóstico, puesto que, la hipomanía se recupera con el tratamiento.

Psicosis esquizoparanoide, trastorno que paso por alto, dada su menor presencia entre estos factores de riesgo.

La adicción química o social. Entre las adicciones sociales mas conexas con la violencia contra la pareja sobresalen la adicción al juego (a la ruleta, al videojuego o a las apuestas), y sobre todo la adicción al trabajo, muchas veces detectada antes en el ámbito familiar que en el laboral. Entre las adicciones químicas sobresale la adicción al alcohol, asociada con el SO en dos momentos evolutivos del alcoholismo: Uno en la fase adictiva en la modalidad descrita por mi mismo como alcoholmanía, en la que una personalidad insegura y tímida recurre al alcohol para liberarse de sus inhibiciones, y se transforma en los episodios de embriaguez en un individuo violento, en particular contra la pareja y los hijos;

el otro momento coincide con el periodo evolutivo constituido por la intoxicación alcohólica crónica, reflejada en la primitivización de la personalidad y el deterioro cognitivo, efectos tóxicos asociados al delirio de celos crónico de los bebedores. El consumo de alcohol de distintos tipos (consumo moderado, abusivo, adictivo o tóxico) interviene como factor primordial o como factor asociado, según las distintas estadísticas, en la génesis de una proporción de maltrato de pareja oscilante entre el 50 y el 90% de los maltratadores.

Alrededor del 60% de los feminicidios de pareja son ejecutados por hombres que no han pasado de los estudios primarios, en tanto que el 30% tienen además estudios secundarios y sólo el 5% han alcanzado estudios universitarios.

Hay autores de distintos países que basándose en estos porcentajes consideran que el satisfactorio nivel socioeconómico y los estudios universitarios actúan como factores de protección contra la violencia machista, al menos en un sentido moderador.

Los procedimientos de neuroimagen, en especial la resonancia magnética estructural, han puesto de relieve que el comportamiento de violencia machista coincide en términos generales con la imagen registrada en los protagonistas de conducta violenta habitual: de un lado, el incremento de volumen de la sustancia gris en el sistema de recompensa mesolímbico y, de otro, la reducción de este volumen en la corteza prefrontal ventromedial y en la corteza orbitofrontal, el sustrato de la voluntad y la libertad. Abundan asimismo datos significativos del importante papel desempeñado en la conducta violenta por el hipocampo y la amígdala.

Los tipos de violencia perpetrada por el maltratador se distribuyen en las modalidades de violencia física, psíquica, sexual, económica y microterrorista.

Las modalidades de violencia física y psíquica se definen por si mismas.

En la violencia sexual se incluye todo atropello de la libertad sexual. De esta suerte se engloba en la *violencia sexual* toda actividad forzada o impuesta mediante la amenaza, el chantaje o la fuerza física. Ya Pitágoras, filósofo y matemático, el maestro de la antigua Grecia, el sabio de Samos, dejó puntualizado hace dos mil quinientos años (s. VI A.C.) que el acto sexual debía realizarse «previo acuerdo de los cónyuges», hoy diríamos entre él y ella.

La violencia económica o patrimonial consistente, en la privación de medios suficientes para vivir con arreglo a su estatus habitual.

Las distintas modalidades de violencia o abuso suelen manejarse en forma combinada, adoptando su asociación formas diversas o como una uniformidad rutinaria. La diversidad se impone muchas veces, puesto que, como afirma Bernstein, «la violencia posee una cualidad proteica: siempre puede adoptar nuevas formas. Como Proteo (el personaje mitológico griego que adoptaba distintas formas con arreglo a sus deseos), la violencia se disfraza y se oculta».

Una forma especial es la violencia microterrorista que cumple las tres condiciones de toda actividad terrorista: una raíz de odio solapado, una actividad de crueldad fría, bautizada entre los mafiosos como propia de un gato frió, y obedecer a la intención de ejercer un dominio absoluto sobre la mujer mediante el terror, convirtiéndola en una persona sumisa como si fuera una especie de marioneta. El prefijo micro no se refiere en absoluto a que sea una violencia ligera sino a que se concentra el objetivo en una persona cuando el terrorismo habitual es un fenómeno de masas.

Algunas pausas o intervalos de violencia otélica se cubren con promesas del maltratador de arrepentimiento o cambio de modales. Aunque han sido denominados momentos de luna de miel, constituyen o una trampa para la mujer; puesto que son una farsa dada su falta de sinceridad, o un compromiso sincero pero carente de solidez o firmeza. En suma, sólo puede tomarse la denominación dulce mencionada como una ironía. Llamamos la atención de su falsedad para evitar que la mujer tome la ilusión engañosa de que todo va a cambiar; puesto que una vez comenzado el maltrato otélico es muy raro que tenga un final espontáneo.

La asistencia del agresor y la víctima ha de tomar casi siempre un carácter independiente, por fuera por tanto de los sistemas de terapia de pareja o de familia.

La tarea más urgente es prestar una protección a la persona y la vida de la mujer interrumpiendo toda actividad de maltrato. El médico debe estar presto a saltar sobre su confidencialidad recurriendo a la policía o al juez cuando el maltrato haya alcanzado cierto grado, la vida de la mujer corra peligro o la mujer atraviese una fase de personalidad incompetente.

El tratamiento de fondo es el del agresor, lo cual constituye además el principal seguro de vida de la víctima y su conversión en adquirir una capacidad para mantener una relación de pareja en el futuro puesto que es un discapacitado en este campo.

El plan asistencial del agresor, individual o colectivo, a ser posible con el respaldo de un mandamiento judicial, está integrado por uno de

estos tres programas: remodelación de la personalidad, reinserción social o terapia psiquiátrica ambulatoria u hospitalaria.

Además se dispone de una serie de recursos terapéuticos específicos contra la violencia, sistematizados en tres formas que pueden manejarse con elasticidad prescindiendo de la rigidez de los protocolos.

La psicoterapia interpersonal es una modalidad de psicoterapia que estimula la capacidad del sujeto para establecer una relación adecuada con los otros y asumir su papel pertinente en los ámbitos laboral y familiar. Una modalidad de psicoterapia muy en auge en los últimos tiempos para facilitar la incorporación del paciente depresivo ya casi totalmente remitido a su ambiente social o laboral.

La socioterapia ocupacional en forma de prestación de servicios a la comunidad, que figura tanto entre las medidas judiciales alternativas como en los programas de socioterapia.

Finalmente, cinco familias de psicofármacos:

1. Entre los proserotonérgicos la fluoxetina que facilita la estabilidad emocional y la paroxetina que inhibe la impulsividad.
2. Entre los antidopaminérgicos los antagonistas de los receptores 5-HT_{2a}, entre los que sobresale la quetiapina (recordemos que se ha detectado algunas veces un espesamiento cortical en el sistema dopaminérgico de recompensa de estos pacientes).
3. Entre los betabloqueantes o antinoradrenérgicos periféricos hay dos agentes específicos contra la violencia que son el propranolol y el pindolol.
4. Como agonistas de los receptores gaba, el sistema inhibitor más efectivo del sistema nervioso central, sobresalen las benzodiazepinas de acción prolongada. Las benzodiazepinas en general son el recurso más utilizado por los médicos generales para sedar a los pacientes. Sin embargo, algunas veces ejercen el efecto paradójico de activar la agresividad.
5. Finalmente los antagonistas de los receptores NmetilDaspartato, distribuidos entre los moduladores del sistema glutamatergico, como la lamotrigina o el tianeptino, y los psicorreguladores representados por el valproato, la carbamacepina o el topiramato.

Para finalizar quisiera subrayar las tres lagunas que erosionan hoy día con mucha frecuencia el afrontamiento terapeuticojudicial del otelo de turno. Se trata de tres objetivos urgentes.

En primer lugar, llamar la atención sobre más del 50% de las mujeres maltratadas que se callan y aguantan, porcentaje que se eleva al 75% entre las asesinadas en España. Se trata de estimular la iniciativa de buscar apoyo en los servicios sociales o médicos o denunciar los hechos ante la policía o el juzgado. Entre sus numerosos factores inhibitorios sobresalen por su frecuencia estos tres: el temor a una vida independiente, el amparo de los hijos y sobre todo el temor a que su solicitud o su denuncia incremente el maltrato contra su persona o el peligro de perder la vida. Este último factor lo corregirían seguramente muchas víctimas al saber que el maltratador está sometido a tratamiento.

El segundo fallo es la inclinación judicial a limitarse a prescribir una orden de alejamiento, lo que incrementa los celos del maltratador. Se requiere una coordinación estrecha de la autoridad judicial con los expertos clínicos y forenses, con objeto de manejar con flexibilidad y efectividad el conjunto coordinado de procedimientos penales o de seguridad o procedimientos alternativos y procedimientos terapéuticos. Se requiere para ello además el nombramiento obligatorio de un delegado encargado de velar por la ejecución correcta de las medidas prescritas.

El tercer objetivo se refiere a ocuparse habitualmente de la salud mental del maltratador mediante un plan existencial personalizado, orientado hacia el objetivo común de convertir al maltratador en un hombre capacitado para mantener una relación de pareja.

BIBLIOGRAFÍA CITADA EN EL TEXTO

- Alonso-Fernández, F: La forma pseudopsicopática de la hipomanía endógena. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*. 1961; 20(1):1El mismo: *Psicología médica y social*. Salvat, Barcelona, 4ª edición. 1989.
- Alonso-Fernández, F: *El bebedor agresivo*. En AF: *Los secretos del alcoholismo*. Editorial Libertaria, Madrid, 1998, 373-380.
- Alonso-Fernández, F: La misoginia, una constante histórica. *Torre de los Lujanes*. 2004; 56: 133-153.
- Assmann, J: *La distinción mosaica y la violencia religiosa*. En: Bernstein, RJ: *Violencia (pensar sin barandillas)*. Gedisa, Barcelona, 2015, pp. 197-236.
- Bernstein, RJ: *Violencia. (pensar sin barandillas)*. Gedisa, Barcelona, 2015. p. 261.
- Blázquez-Alonso, M *et al.*: La competencia emocional como recurso inhibitorio para la perpetración del maltrato psicológico en la pareja. *Salud mental (México)* 2012; 35 (4): 287-296.
- Castellano, María: La valoración médico-forense del agresor como medida de prevención de la violencia familiar. *Anales Real Academia Nacional de Medicina*. 2014; 131 (1) 273-288.

- Catalá-Miñana, A, Lila, M. y Oliver, A: Consumo de alcohol en hombres penados por violencia contra la pareja: factores individuales y contextuales. *Adicciones* 2013; 25 (1): 19-28.
- Comai, S, Taus, M. y Gobbi, G: The psychophenomenology of aggressive behavior. *J Clinical Psychopharmacology* 2012; 32 (1): 83-94.
- Echeburúa, E. y Corral, F. (eds.): *Manual de violencia familiar*, Siglo xx, Madrid, 1998.
- García-Moreno, C. y Stöckl, H: Violence against women, its prevalence and health consequences. En: García Moreno, C. y Riecher-Rössler, A. (eds.): *Violence against women and mental health*. Karger, Basilea, 2013, 1-11.
- García Oramas, Mj. y Matud, P: Salud mental en mujeres maltratadas por su pareja. Un estudio con muestras de México y España. *Salud Mental* (México) 2015; 38 (5): 321-327.
- González-Oddera, M: Análisis de la configuración de los estudios sobre violencia en la familia. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 2015; 61 (4): 321-329.
- Heise, L. *et al.*: Ending violence against women. *Population rapports*, Washington, 1999.
- Helweg-Larsen, R: *Violence against women in Europe: Magnitude and the mental health consequences describe by differences data sources*. En: García-Moreno, C y Riecher-Rössler, A (eds): *Violence against women and mental health*. Karger, Basilea, 2013, pp. 54-64.
- Levi-Strauss, Cl: *Mitológicas*. Siglo XXI, México, 1976.
- Nicolson, Paula: *Domestic violence and psychology*. Routledge, Londres, 2010.
- Organización Mundial de la Salud: *Preventing intimate partner and sexual violence against women*. Ginebra, 2010.
- Pham, T. *et al.* (20 firmas): Enquête internationale sur les pratiques d'évaluation du risque de violence: presentation des données belges. *Annales Méd Psychol* 2016; 174: 539-543.
- Polo-Usaola, C., Olivares, D. y López, M: Explicaciones psicológicas en torno al abuso de la mujer en la relación de pareja. *Archivos de Psiquiatría*. 2000; 62 (3): 273-286.
- Rem-Schmidt, H: Aggression conduct disorder. *Current Opinion Psychiatry* 1990; 3: 457-463.
- Rondoni, Marta: *Violence against women suffering from severe psychiatric illness*. En García-Moreno, C. y Riecher-Rössler, A. (eds): *Violence against women and mental health*. Karger, Basilea 2013, 159-166.
- Talbot, F., Babineau, M. y Bergheul, S: Les dimensions du narcissisme et de l'estime de sui comme préditeurs de l'agression en lien avec la violence conjugale. *Annales Méd Psychol* 2015; 173: 191-196.
- Verarde, P: Optimización del abordaje de la violencia de género en servicios de salud a partir del uso de dispositivos audiovisuales. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat* 2016; 62 (4): 250-261.
- Walker, L: Who are the battered women? *Frontiers: A journal of women studies* 1977; 2 (1): 52-57.
- Walker, L: *The battered woman*. Harper and Row, Nueva York, 1979.
- Walker, L: *The battered woman syndrome study*. En: Finkelhor, D. *et al.* (eds): *The dark side of families*. Saga, California 1983.

LA OTRA FRONTERA DE LA PSIQUIATRÍA

PSYCHIATRY'S OTHER FRONTIER

Por el Prof. HÉCTOR PÉREZ-RINCÓN

Académico Correspondiente Extranjero

Resumen

A lo largo de su bicentennial historia la Psiquiatría ha enfrentado varias crisis referidas a su identidad, campo de estudio, métodos y localización y extensión de sus fronteras. En el siglo XX los embates de una «antipsiquiatría» originada en las ciencias sociales la obligaron a redefinir su campo y sus métodos. Los avances de la Psiquiatría Biológica y el desarrollo de las neurociencias parecieron brindarle un nuevo paradigma que la introdujera en el círculo piagetiano de las ciencias. No obstante, la frontera abierta hacia las neurociencias corre el riesgo de diluir su identidad y a suplantar su labor si no defiende las aportaciones de su otra frontera: la que comparte con las Humanidades y finca en la Psicopatología y la Fenomenología su raíz y su fortaleza, evitando que las que deben ser disciplinas ancilares hablen en su lugar.

Abstract

Throughout its bicentennial history, Psychiatry has faced several crises regarding its identity, field of study, and methods. The same applies for the location and extension of its frontiers. In the 20th century, attacks of an «anti-psychiatry» coming from the social sciences forced it to re-define its field and methods. Advances in Biological Psychiatry and the development of neurosciences seemed to invest it with a new paradigm so as to introduce it to the Piagetian circle of sciences. Nevertheless, the frontier leading to neurosciences runs the risk of diluting and supplanting the work of Psychiatry if it does not defend the contributions of its other frontier: the one it shares with the Humanities and which cements its root and strength on Psychopathology and Phenomenology in order for it to avoid the risk of ancillary disciplines speaking in its name.

Excelentísimo Señor Presidente
Excelentísimos Señores Académicos:

Sean mis primeras palabras para expresar mi gratitud y mi emoción por ser recibido esta tarde en esta docta corporación, bajo la severa mirada de don Felipe V, que trasladó con fortuna, a las tierras ibéricas, la tradición de las fundaciones académicas inaugurada por su bisabuelo allende el Pirineo, y en especial mi reconocimiento agradecido al Profesor Don Francisco Alonso-Fernández, mi postulador y munífico patrocinador desde hace tantos años.

Distinguidos Señores Académicos:

La Psiquiatría, disciplina en extremo compleja, ha debido enfrentar, a lo largo de su bicentenaria historia, algunas crisis referidas a su identidad, a su campo de estudio, a sus métodos, a la extensión y localización precisa de sus fronteras. Tras los embates de una combativa y multifacética «antipsiquiatría», que desde los años sesenta del siglo pasado dudó de la legitimidad de su campo de estudio y de sus métodos, y la obligó a un profundo análisis de conciencia y a distinguir entre la verdadera psiquiatría y sus falsificaciones o su utilización facciosa o politizada, parecía que la creación de un nuevo paradigma centrado en la biología la llevaría a un periodo de calma y de progreso. Esto fue más evidente en países de tradición kraepeliniana, como México, en donde la labor magisterial y científica del eminente neuropsiquiatra y neuropatólogo madrileño Don Dionisio Nieto, impidió que, como en los Estados Unidos y en la Argentina, predominaran ahí los enfoques provenientes del freudismo.

Mas he ahí que en 1991, hace ya un cuarto de siglo, el psiquiatra y epistemólogo ginebrino René Tissot, cuyo libro «Función simbólica y psicopatología» tradujo al castellano el año siguiente para la editorial mexicana Fondo de Cultura Económica, publicó en un número especial de la revista *Psychiatrie Française* un artículo tan complejo cuanto lúcido con el título provocador «¿La psiquiatría biológica puede vincular la clínica psiquiátrica al círculo de las ciencias?». En él planteaba, con sólidos argumentos epistemológicos, una saludable duda y un motivo insoslayable de reflexión frente al entusiasmo que, desde dos decenios anteriores cuando menos, se había apoderado de una buena parte de los psiquiatras que pensaban que, por fin, su especialidad estaba alcanzando el estatus científico de que gozaban desde hacía tiempo otras muchas y que le había sido negado repetidamente a la propia. En efecto, ¿cómo era posible

que un investigador como él pudiera poner en duda lo que era una certeza para esa Psiquiatría Biológica triunfante que había —como pensaban tantos colegas— superado su tara original de disciplina puramente especulativa? Las aportaciones de la psicofarmacología experimental y humana, la neurobiología, la genética, la biología molecular, la etología, la sociobiología, la neuroquímica, la imagenología, la neuropsicología, las Cognitive Sciences, la clinimetría, la bioestadística, el análisis factorial, *et caetera*, la habían dotado —¡por fin!— de los instrumentos suficientes para colocar a la Medicina mental dentro del círculo piagetiano de las ciencias y ampliado sus fronteras hacia terrenos que hasta entonces le habían sido esquivos. El triunfo de la Psiquiatría Biológica fue ejemplificado muy gráficamente en esos años por una portada de la revista TIME en la que se ve un diván de psicoanalista arrojado, por inútil, desde una ventana. Muchos estaban de acuerdo en que se había por fin resuelto la centenaria querrela entre los *Psychiker* y los *Somatiker* que había marcado en el siglo XIX la Psiquiatría germánica y que se estaba en la vía de materializar la esperanza inaugurada, desde los albores mismos de la Psiquiatría, cuando el muy joven Antoine-Laurent-Jessé Bayle describió, en 1822, utilizando el método anatomo-clínico que tan productivo se mostraba en otras áreas de la Medicina, la aracnoiditis crónica como la etiología de una parálisis general progresiva que formaba parte entonces de la nosología psiquiátrica. La Psiquiatría, como quería Griesinger, se había traducido en una *Gehirnpathologie*.

Pero René Tissot planteaba en su artículo que las neurociencias continuaban demasiado adheridas a una causalidad lineal, cartesiana, empírica y precrítica, que deja fuera de su metodología actual el campo de la invención y la libertad que caracterizan la vida en su conjunto y, particularmente, la del hombre, y, añadiríamos, más específicamente la naturaleza profunda de la patología mental, a la que el psiquiatra y filósofo catalán Henri Ey había calificado precisamente como una «patología de la libertad».

En 1992, siguiendo esta posición de saludable escepticismo, el psiquiatra francés nacido en Cartago, Yves Pélicier, había dicho en una entrevista que «lo propio de las ciencias que se instalan es el ser conquistadoras y pretenciosas; después, cuando se han consagrado, se vuelven más tolerantes, y que esto ocurriría también con las neurociencias siempre y cuando los clínicos estén más presentes». [...] «En nuestros días —decía— el psicoanálisis paga su falta de modestia; sin embargo, la neurobiología no ha podido, hasta el momento, dar una respuesta satis-

factoria a la naturaleza de la causalidad psíquica, ni proponer una teoría congruente que explique el mecanismo por el cual la palabra permite acceder a la realidad del inconsciente». Y concluía: «No se puede construir una antropología a partir de los neurotransmisores, a pesar de la importancia de lo que ocurre a ese nivel, ni una auténtica psiquiatría que no fuera genuinamente antropológica».

Para que los clínicos estuvieran «más presentes y vigilantes» era necesario plantear un enfoque novedoso y holista que conciliara la visión biologicista y científicista con la actitud terapéutica basada en la palabra que es el instrumento insubstituible de todo ejercicio psiquiátrico. Así, dos años después, en 1994, en su artículo «Due biologie per la psichiatria», publicado en los *Quaderni Italiani di Psichiatria*, el profesor Vittorino Andreoli, de Verona, expresaba un punto de vista ecléctico de gran originalidad:

Si una reestructuración del encéfalo plástico depende de la experiencia y de las vivencias, podrá haber lugar para una intervención de la palabra, aquello que llamamos psicoterapia. De manera semejante a una molécula farmacológica que al entrar al cerebro termina por modificarlo, también la palabra modifica su estructura biológica [...] Se trata entonces de una relación que se vuelve biológica [...] Hasta ahora no había sido posible admitir que la palabra pudiese construir un estímulo capaz de modificar en cierto modo, la biología del sistema nervioso central, que pudiera actuar como una *molécula verbal* capaz de modificar estructuras plásticas del encéfalo, o sea, en definitiva, también el comportamiento. A la luz de estos elementos deberá pues considerarse la vieja diatriba entre los seguidores de un integrismo, biológico o no. No hay duda de que todo el comportamiento es biología; pero no se trata de esa biología tradicionalmente determinista, sino más bien de una biología «no-determinista», o sea, de la biología de la plasticidad en cuyo interior encuentra plena cabida también la acción de una palabra.

Sin citar a los autores que acabo de mencionar, como suele ocurrir con las publicaciones anglófonas que no contemplan trabajos en otras lenguas, la revista británica *The Lancet* publicó un mes después del artículo italiano un editorial que habría de generar, ese sí, a diferencia de los anteriores, una amplia discusión internacional. Bajo el título «*Molecules and Minds*», preguntaba, como una nueva Esfinge, si «la psiquiatría realmente trata de los trastornos de la mente o de los trastornos del

cerebro». Es decir, la frontera abierta hacia las neurociencias creó, junto con un gran número de información y de rica teorización, una paradójica y peligrosa confusión sobre la verdadera identidad de la especialidad psiquiátrica. ¿Habría ésta de transformarse, como ha propuesto el neurobiólogo indio Vilayanur Subramanian Ramachandran, en una rama de la neurología? ¿Los hallazgos neurobiológicos habían convertido en caducas las construcciones descriptivas y las explicaciones psicológicas edificadas por los clínicos, los psicopatólogos y los psiquiatras forenses? Así parecieron creerlo algunos miembros de la judicatura en varios países que empezaron a solicitar la opinión de los neurofisiólogos ahí donde los dictámenes periciales de aquellos no les satisfacían. No sólo eso, los sostenedores a ultranza de una ipseidad entre el cerebro y la mente, los «monistas de doble aspecto» radicales, propusieron incluso que debería de calificarse todo fenómeno psicológico como perteneciente, sin más, a un «cerebromente», sin especificar si era esta entidad un nuevo avatar del «γλυκύπικρος» (glukipikros) de Safo, que une en un poético oxímoron los contrarios dulce-amargo, o bien del de «la GaloGrecia», que pretendía haber conquistado Calígula, es decir un lugar mítico y topológicamente distante. El editorial inglés subrayaba que hay una dimensión esencial en el comportamiento de los seres humanos, tanto normales como anormales, que está más allá del alcance de las neurociencias; que la gente y sus problemas no van a cambiar sólo porque haya avanzado la ciencia y que el reconocimiento de los síntomas, la empatía y la habilidad para manejar las dificultades en todos los niveles, desde los moleculares hasta los metapsicológicos, seguirán siendo esenciales para el desarrollo de la psiquiatría.

Es decir, los psiquiatras debieron entonces confrontarse con la tarea de construir una nueva visión de la Naturaleza Humana que debería poner en equilibrio el «hombre neuronal» propuesto en su obra homónima por Jean-Pierre Changeux y el hombre-sujeto de la Fenomenología, disciplina central de la otra frontera de la psiquiatría a la que el arrobamiento neurobiológico había convertido en una floritura sino es que en un estorbo, de ahí que su estudio haya sido abandonado o soslayado en muchas instituciones psiquiátricas, más preocupadas por enseñar y adherirse a los Manuales Diagnósticos y Estadísticos en uso.

Así, para los médicos formados dentro de una visión reduccionista que priva en los enfoques típicos de la psiquiatría norteamericana y en sus seguidores a lo largo y ancho del mundo, resulta difícil asimilar los conceptos de Edouard Zarifian, un entusiasta impulsor de la psiquiatría bio-

lógica y molecular en Francia, a quien una experiencia vivencial condujo —como Saulo en Tarso— a una visión ecléctica y mesurada de gran riqueza, en su polémico libro *Los Jardineros de la Locura*:

El hombre es la resultante, perpetuamente cambiante, de la interface cerebro/ambiente que engendra una tercera instancia: el psiquismo. Éste interactúa con el ambiente que lo modifica y con el cerebro que él modifica. En la articulación de los tres registros, el neurobiológico, el psicológico y el sociológico, se encuentra el agujero negro de nuestros conocimientos que ninguna metodología actual, ningún modelo, ningún concepto permiten abordar [...]. Con tal esquema se puede imaginar que la causa de una anomalía del psiquismo puede tener su sede ya sea en las estructuras cerebrales necesarias para su elaboración, ya sea en el ambiente que lo construye por medio de las experiencias existenciales, ya sea en una suma de ambos [...]. La particularidad del cerebro-objeto es la de ser sujeto. Es decir, ser consciente de su existencia y modificar, constantemente, él mismo, su contenido (el psiquismo) al contacto del ambiente.

Esta visión se apoya en la diferencia que hay entre un encéfalo determinado y un encéfalo plástico, que permite que el Sistema Nervioso Central se organice no sólo gracias a un código genético sino gracias también a la experiencia, la cual no solamente se obtiene a partir de estímulos directos del ambiente, sino que depende así mismo de las diversas formas en que un individuo capta un cierto estímulo a nivel subjetivo. De esta plasticidad encefálica dependen las modificaciones cotidianas, aquellas que están ligadas a los procesos de memorización ya entendidos como la ejemplificación extrema de todo lo que llamamos «cognoscitivo», entre esto destaca el amplio campo de la creatividad. Tal impostación permite replantearse algunos de los temas de los que la medicina mental se ha ocupado desde un principio.

Pero mientras muchos espíritus esclarecidos iniciaron este interesante replanteamiento, he aquí que en el 2010 aparecieron dos textos por demás perturbadores que volvieron a poner en tela de juicio las fronteras y las ilusiones de la psiquiatría. En la revista *World Psychiatry*, órgano oficial de la Asociación Mundial de Psiquiatría, el profesor Heinz Katschnig, de la Universidad Médica de Viena, publicó un polémico artículo titulado, nada menos, «¿Son los psiquiatras una especie en peligro de extinción? Observaciones sobre los retos internos y externos que afronta la psiquiatría». Tras una larga carrera profesional de cuatro décadas

y con el apoyo de 114 referencias de la bibliografía anglófona, el autor sintetiza en seis páginas una visión descarnada y valiente de lo que considera una crisis actual de esta especialidad. Entre los retos internos señala la disminución de la confianza en la base de sus conocimientos (diagnóstico, clasificación, intervenciones terapéuticas) y la falta de una base teórica coherente. Entre los retos externos incluye la insatisfacción de los pacientes, la competencia con otras profesiones y la imagen negativa que nuestra especialidad tiene en la sociedad y frente a médicos de otras disciplinas. El autor vienes enlista una serie de datos peculiares: la situación confusa de dos sistemas diagnósticos diferentes que se utilizan a nivel internacional desde hace casi 60 años, paralelismo que es posible en virtud de la naturaleza específica de las definiciones de casi todos los diagnósticos psiquiátricos: combinaciones de criterios fenomenológicos, como signos y síntomas y su evolución en el tiempo, elaboradas por comités de expertos de formas variables para integrar categorías de trastornos psiquiátricos que se han definido y redefinido una y otra vez en el último medio siglo. La mayor parte de esas categorías diagnósticas no son validadas por los criterios biológicos como casi todas las enfermedades médicas; sin embargo, aunque actualmente se denominan «trastornos», tienen el aspecto de diagnósticos médicos y pretenden representar enfermedades médicas que están incrustadas en clasificaciones jerárquicas equiparables a las taxonomías botánicas de los siglos XVII y XVIII. El enfoque del DSM de crear «definiciones operacionales» ciertamente ha vuelto más fiable el proceso de establecer un diagnóstico, pero la fiabilidad —expresa Katschnig— es diferente de la validez. Los fenómenos psicopatológicos ciertamente existen y pueden observarse y experimentarse como tales, sin embargo, los diagnósticos psiquiátricos se definen en forma arbitraria y no existen en el mismo sentido que los fenómenos psicopatológicos. Para este autor, a las críticas de los sistemas de clasificación diagnóstica y de las definiciones de las enfermedades, que provenían hace varios decenios desde el exterior de la psiquiatría, se han agregado otras, más recientes, que provienen del interior. Así recuerda la «deconstrucción genética de la psicosis» que plantean algunos colegas y la queja de los genetistas psiquiátricos que dicen utilizar «una tecnología de la Guerra de las Galaxias para un diagnóstico de arco y flecha». Y va más allá: «El razonamiento amenazante básico de estas discusiones es que, si nuestras categorías diagnósticas no han sido validadas hasta ahora, entonces la investigación de cualquier tipo -epidemiológica, etiológica, patogénica, terapéutica, biológica, psicoló-

gica o social- si se llevó a cabo con estos diagnósticos como criterios de inclusión, igualmente es inválida».

¡Sorprendente si no feliz iconoclasia radical que hace eco, desde el interior mismo de la especialidad, a aquella otra igualmente beligerante de las antipsiquiatrías sociátricas y politizadas! Pueda ésta, como ocurrió con las otras, saldarse en una nueva purificación y en una redefinición de su complejo quehacer.

El otro texto de ese mismo año, que completa al de Katschnig y que obliga también a una profunda y valiente reflexión, es la obra no menos polémica de Robert-Michel Palem, psiquiatra de Perpinià, titulada retadoramente «¿La Psiquiatría es todavía un Humanismo?». Con una erudición y un andamiaje teórico y filosófico que ya no suele verse en la otra orilla de la Mar Océano, este alumno de Henri Ey se pregunta si la especialidad, en la crisis de valores por la que atraviesa, es todavía fiel al Humanismo de la Ilustración que le dio origen. En esta obra difícil lanza sus acerados dardos sobre algunas cómodas certezas de las almas biempensantes. Este autor se ocupa con especial lucidez de los que califica como «anti humanismos psiquiátricos», que son precisamente, ¡oh cruel paradoja!, aquellas disciplinas e instrumentos en los que muchos colegas habían cifrado su esperanza de progreso: la quimiatria, el DSM, el cognitivo-conductismo, el neurocognitivismo, la neuro-filosofía. Escribe Palem: «El DSM atomiza la personalidad, normal o patológica, y la llamada «medicina basada en evidencias» lo valida [...] la evalúa de manera objetiva en relación con una norma estadística exterior al sujeto, a su estructuración, a su vivencia de sufrimiento y a su historia».

Y aquí reside, precisamente, en gran medida, uno de los riesgos mayores que afronta hoy la psiquiatría: que las técnicas en las que invistió su esperanza para un proyecto de objetividad científica, la suplanten y le arrebaten su campo de acción. Que las que deberían ser sus disciplinas ancilares terminen por expulsarla de sus dilatados dominios heredados. Que intenten hablar en su lugar. Que aspiren a explicar, basándose sólo en su enfoque, la realidad de unos fenómenos que hasta ahora se describían en términos clínicos, fenomenológicos y psicosociales, que pretendan convencernos de que nuestras categorías nosográficas, fruto de la observación, son meras entelequias prescindibles; que hagan, pues, abstracción o consideren superfluo el nivel de la vivencia personal. Estos enfoques de moda olvidan, por otra parte, que los diagnósticos psiquiátricos son constructos sintomatológicos y que los síntomas que nos expresan los pacientes y que fundan todavía el saber de nuestra disciplina,

no son sólo funciones cerebrales sino, sobre todo, construcciones semánticas, hechos de lenguaje, vía final común, que intentan traducir el oscuro e inefable sufrimiento intrapsíquico del que aquellos son víctimas. El mismo desarreglo neurobiológico primordial puede ser así vivido como una alucinación por un paciente y descrito como un delirio, por otro.

Por su lado, el frenesí de la moda imagenológica ha invadido, así, campos insospechados y ha generado nuevas y ambiciosas disciplinas que van desde las neurohumanidades y la neuroestética hasta la neuroeconomía, pasando por la neuroteología y el neuroperitaje judicial. El que haya almas sensibles que consideren que visualizar qué regiones cerebrales se activan cuando el señor Alighieri se sienta a escribir, nos conduzca a descubrir el secreto último de la *Divina Comedia*, es menos escandaloso que la jurisprudencia establecida en 2008 cuando, en la India, una mujer fue condenada a cadena perpetua acusada de envenenar a su novio porque la neurotecnología mostró que su cerebro procesaba la palabra «cianuro» como un término familiar. En otros casos se ha alcanzado la absolucón por un juez porque la imagenología decretó, por ejemplo, que el delito cometido en estado alcohólico se debió a un umbral anormalmente bajo de algunas estructuras cerebrales a la cantidad ingerida, sin que fuera achacable al libre arbitrio del individuo. Esta intromisión de las neurociencias en los tribunales amenaza el concepto tradicional de responsabilidad y de imputabilidad, centrado en el sujeto como persona moral, que queda suplantado por otro en el que éste se diluye junto con el papel del psiquiatra perito forense. Sólo obtendrán así la libertad quienes tengan los medios económicos para demostrar a un juez que el delito no fue causado por una decisión voluntaria del sujeto sino por la irresponsable y ciega acción de una estructura cerebral disfuncional.

Este intento por modificar básicamente su identidad ha sido descrito por el ya centenario profesor Pierre Pichot, de París, en su libro «La psiquiatría actual», de 2009, con las siguientes palabras: «Inspirada en posiciones ideológicas extremas, se propone reducir la psiquiatría al estudio de las disfunciones cerebrales y por ello incorporarla [...] al ámbito más general de las neurociencias [...] proponiendo al mismo tiempo que muchos de los componentes psicológicos y sociales deben dejarse a las profesiones no médicas». En esa obra Pichot señala otro frente que se ha abierto dentro de la crisis de identidad de la psiquiatría: «¿Con qué criterios y con qué límites deben ser definidos los trastornos mentales para dar a la psiquiatría un verdadero estatus médico? ¿Cómo pueden los

tres componentes de nuestra biopsicosocial disciplina ser combinados en una perspectiva completa? Otros aspectos conciernen al ámbito de actuación profesional de los psiquiatras, confrontados a los requerimientos económicos de la sociedad y con la competencia creciente de otros grupos médicos, como los generalistas y, en otro nivel, los 'neurocientistas' y de grupos no médicos, como los psicólogos clínicos, los trabajadores sociales y otros que reclaman una competencia especial en la corrección de las disfunciones psicosociales».

Con todo lo antes expuesto es válido preguntarse entonces: ¿Las amenazas que para su identidad han caracterizado este énfasis en la frontera neurocientífica de la psiquiatría pueden compararse metafóricamente con el vuelo desastroso de Faetón? ¿O más bien con la ingrata tarea de Sísifo que empuja perennemente la roca, metáfora de su compleja condición? Así, en varios Institutos que se esfuerzan por alcanzar un nivel de excelencia científica, se realizan frecuentemente simposia sobre temas que eran hasta hace poco del resorte tradicional de la Psiquiatría (las alucinaciones, la conciencia, la violencia, los múltiples rostros de la sexualidad, etc.) en las que los clínicos son invitados a participar... como público ante un cenáculo pagado de sí mismo de neurofisiólogos, neuroendocrinólogos y neuroinmunólogos, etólogos, especialistas de la cibernética, la inteligencia artificial y las ciencias de la complejidad, etc., quienes reportan el resultado de sus estudios sin ocuparse muchas veces de confrontarlos con la elaboración teórica que la psiquiatría había construido sobre esos mismos temas mucho tiempo atrás.

El historiador y epistemólogo de la psiquiatría, el sabio anglo-peruano Don Germán E. Berrios, se ha lamentado que, por descuidar y menospreciar a la psicopatología clásica, fuente y origen de la psiquiatría, muchos colegas aspiran a convertirse en mini-neurólogos, en mini-radiólogos y en mini-geneticistas.

La única forma de evitar que sus conquistas en la frontera abierta hacia las neurociencias diluya, a la larga, su naturaleza o la avasalle y suplante, es defender a toda costa su otra frontera: aquella precedida por la Psicopatología y la Fenomenología, que le permitirán no sólo distinguir entre *Gehirnpathologie* y *Gehirnmytologie* sino a recuperar un andamiaje conceptual últimamente desdeñado en muchos sitios, pero que es irreductible al sólo lenguaje neural. Los Manuales Diagnósticos y Estadísticos, las escalas clinimétricas, las escalas Likert, nunca permitirán, por sí solos, alcanzar la *comprensión empática* y la *explicación* en el sentido de Jaspers, sin las cuales no puede darse un genuino ejercicio psiquiátrico.

Sólo así se podrá realizar esa nueva síntesis que incorpore con provecho las aportaciones que le vienen de otras disciplinas, sin confundirse, empero, con ellas. Es necesario reformular los programas internacionales de formación universitaria para los especialistas y rescatar los grandes temas que, por un deseo apresurado de convertir a esta especialidad en disciplina científica y moderna, fueron reducidos a un nivel homeopático o de plano desaparecieron.

De este modo, el actual movimiento internacional de rechazo al DSM-5 y a la tendencia de medicalizar y psiquiatrizar muchas conductas y experiencias humanas, a veces con un claro interés mercantilista de las grandes transnacionales de la industria farmacéutica, debe conducir, entre otras Reconquistas intelectuales a recuperar un Saber invaluable que constituye el verdadero núcleo fuerte de la Psiquiatría. Esto obliga, entre otras acciones, a revalorar, reeditar y difundir obras señeras que en pasadas décadas formaron a muchas generaciones de especialistas, por ejemplo las de Jules Séglas, Karl Jaspers, Henri Ey, Francisco Alonso-Fernández, Manuel Cabaleiro Goás, entre otros; a poner en tela de juicio esa imperialista pretensión de «una sola lengua» y reinvestir el plurilingüismo que fue tradicional entre los especialistas. Más que ningún otro médico, los psiquiatras deberían hacer suya la frase de nuestro común monarca Don Carlos I: «Soy tantos hombres cuantas lenguas hablo». Hay una infinidad de textos fundamentales que nunca serán traducidos al inglés, más aún, me atrevo a plantear que hay algunos conceptos vehiculados por las lenguas madre de la psiquiatría que no tienen un equivalente cabal en esa lengua, como ocurre en el caso de los lenguajes filosófico y poético, campos vecinos a la otra frontera que urge recuperar, aquella, amplísima, que la vinculaba con las Humanidades. El arrobamiento frente a la biología molecular parece haber excluido en muchas Universidades el interés por campos limítrofes con aquellas: la psychohistoria, la psicopatología de la expresión, la psicolingüística, la tradición psicobiográfica, el análisis existencial, la historia de las mentalidades, el análisis de los mitologemas del delirio emprendido por el psiquiatra catalán Ramón Sarrò Burbano, la etnopsiquiatría, la narrativa psiquiátrica, etc. Como ha señalado Berríos, las categorías del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la American Psychiatric Association no son siempre aplicables a pacientes provenientes de otras culturas, por lo que en muchas instituciones que lo han aceptado como instrumento clasificatorio básico los profesionistas se ven obligados a ejercer como nuevos Procustos. El enfoque antropológico, etnopsiquiátrico y semiológico se

torna así indispensable. Una reflexión más crítica apoyada en estas disciplinas descuidadas podrá incluso conducir al clínico a una práctica más cuidadosa y fina de la prescripción psicofarmacológica, como proponía Tissot en su artículo de 1991, evitando una esquemática y pobre quimiatria, ayuna de la rica semiología clásica, que de manera maquinales vincula cada síntoma con un fármaco siguiendo un cartabón calcado de la infectología, en la que la elección del medicamento está condicionada por el resultado del cultivo y del antibiograma. Un enfoque apoyado en esta otra frontera reconducirá además a la psicofarmacología a la función que le asignaron sus introductores: favorecer el diálogo terapéutico, no suplantarlos, permitir la dialéctica insustituible de la relación vivencial entre una confianza y una conciencia.

Pero mientras ocurrían los debates y se publicaban las obras que he evocado, se ponía simultáneamente en marcha, en la vecindad de la otra frontera que defiende, una nueva expresión del perpetuo movimiento pendular de la historia de las ideas que espero que tenga repercusión en la Psiquiatría, y que no es ocioso mencionar aquí. Me refiero al creciente interés que varios investigadores, provenientes de la frontera neurocientífica, han mostrado por el valor predecesor, epistemológico y verdaderamente científico, de la obra de uno de los creadores literarios más importantes del siglo XX: Marcel Proust. Esto no es sorprendente si recordamos que el Profesor Romolo Rossi, de Génova, el terapeuta de Ezra Pound al que rescató de la jaula donde lo tenían cautivo los soldados norteamericanos tras el desembarco en Italia, decía que *En busca del Tiempo perdido* era «el mayor tratado de Psiquiatría jamás escrito». Esta opinión hace eco o más bien es la imagen especular de la de Jean Delay, que sería la divisa de su vida: «La Psiquiatría no es un rodeo para llegar a la Literatura, es la Literatura misma». Desde 1972, el célebre neurólogo marsellés Henri Gastaut había reconocido que Proust, «para quien los componentes activos del sueño no tenían ningún secreto [...] había descrito magníficamente los ensueños y las divagaciones hipnagógicas». No sólo eso, en el fragmento de «La prisionera» conocido como «Viendo dormir a Albertine», Proust había descrito lo que 30 años después Kleitman y Asserinski llamarían los movimientos oculares rápidos, vinculados con la actividad onírica.

En 1997, el neurólogo parisino Jean Cambier publicó un texto fundamental: «Marcel Proust, profeta del inconsciente, o la dialéctica de los hemisferios cerebrales en la creación» y el año siguiente, Michel Pierssens señaló en su artículo «Proust en el laboratorio» que existía

una epistemología proustiana, una manera propia, original y profunda de reflexionar sobre el saber y el conocimiento, sin abandonar la Literatura. Ese mismo año Jean-Yves Tadié (el editor de la versión canónica de *La Recherche* en la colección de *La Pléiade*) mostró, en una sesión de la Academia de Ciencias Morales y Políticas, un enfoque original de la relación entre las neurociencias y la concepción proustiana de la memoria. En esta misma vía, Hervé-Pierre Lambert ha descrito, bajo el título «La memoria: Proust y las neurociencias» una amplia revisión de los artículos que muestran el interés de los investigadores franceses y anglófonos provenientes de la neurología, de las neurociencias básicas y las ciencias cognitivas por las aportaciones científicas de la obra del novelista. Así, Jonah Lehrer publicó su libro «Proust y la neurociencia» y Oliver Saks afirmó que «los momentos esencialmente personales que constituyen nuestro propio ser no son solamente momentos perceptivos, simples momentos fisiológicos: la conciencia de nuestro Yo es más bien esta *colección de momentos* descrita por Marcel Proust». En 2006, el investigador ginebrino Edward Bizub publicó una obra fundamental: «Marcel Proust y el Yo dividido. *En busca del Tiempo perdido: crisis de la psicología experimental (1874-1914)*» en donde demuestra hasta qué grado esa empresa artística toma apoyo y elabora literariamente conceptos derivados de Charcot y sus alumnos (entre los que se contó en algún momento al doctor Adrien Proust, padre del novelista) y en especial de Paul Sollier, su psicoterapeuta. La cultura médica, neurológica y psiquiátrica del autor, unida a su experiencia como paciente de algunas distinguidas figuras de esa generación, nutrieron, lo que hasta entonces no se había claramente descrito, esa gigantesca empresa intelectual y artística. En 2015, André Didierjean mostró hasta qué punto es posible descubrir en las páginas de *La Recherche* «con cuánta estupefacta presciencia las impresiones proustianas prefiguran, con un siglo de anticipación, los resultados de las experimentaciones más elaboradas de la psicología cognitiva». Una lectura cuidadosa de la empresa literaria más ambiciosa, más inteligente y más elaborada jamás lograda debería ser una ascesis obligatoria para quienes deben estar a la escucha de la mente en todos sus estados. Tal vez, con la ayuda de ese complejo Tratado, los especialistas descubran, como el Narrador al final del *Tiempo recobrado*, cuando toma conciencia de la situación real de los caminos del lado de Swan y del lado de Guermantes, que no estaban en el fondo tan distantes las dos fronteras entre las que se despliega la Psiquiatría.

BIBLIOGRAFÍA

- Andreoli V. (1994). Due biologie per la psichiatria. *Quaderni Italiani di Psichiatria*. No. 1-2 Febbraio-Aprile, 57-62.
- Berrios GE, Fuentenebro de Diego F. (1996). *Delirio. Historia, clínica, metateoría*. Ed. Trotta. Madrid.
- Berrios GE. (2007). What is neuropsychiatry? *Revista Colombiana de Psiquiatría* V. XXXVI (supl. 1):9S-14S.
- Bizub E. (2006). *Proust et le moi divisé. «La Recherche»: creuset de la psychologie expérimentale, 1874-1914*. Droz. Genève. [Traducción castellana: Marcel Proust y el Yo dividido. En busca del Tiempo perdido: crisol de la psicología experimental (1874-1914). Traducción de Héctor Pérez-Rincón. Palabras y Plumas Editores, México, 2013].
- Cambier J-M. (1997). Proust, prophète de l'inconscient ou la dialectique des hémisphères dans la création. *Bulletin Marcel-Proust*, Illiers-Combray, no. 47: 172-174.
- Cambier J. (2001). Marcel Proust, prophète de l'inconscient, ou la dialectique des hémisphères cérébraux dans la création. En: Lechevalier B, Eustache F, Viader F (comps.). *La conscience et ses troubles*. DeBoeck Université Paris Bruxelles.
- Changeux J-P. (1998). *L'homme neuronal*. Hachette. París.
- Delay J. (2016). Journal (septembre 1927-décembre 1930). En: *Jean Delay. Psychiatre et écrivain*. Édition établie par Florence Delay de l'Académie française et Marc Masson. Aux Éditions des Cendres. París.
- Díaz JL. (2007). *La conciencia viviente*. FCE. México.
- Didierjean A. (2015). *La Madeleine et le savant. Balade proustienne du côté de la psychologie cognitive*. Éditions du Seuil. París.
- Ey H. (1977). *Défense et illustration de la psychiatrie*. Masson. París.
- Gastaut H. (1972). Les phénomènes actifs du sommeil (plus particulièrement le cauchemar et le rêve) en relation avec l'activité mentale hypnique. *Psychologie Médicale*.v. 4, no. 4.
- Katschnig H. (2010). Are psychiatrists and endangered species? Observations on internal and external challenges in the profession. *World Psychiatry*, 9(1): 21-28.
- Lambert H-P. (2009). La Mémoire: Proust et les neurosciences. ISSN 1913-536X *Épistémocritique*. (Hiver).
- Lane C. (2007). *Shyness: How normal behavior became a sickness*. Yale University Press. New Haven.
- La Rosa E. (2009). *La fabricación de nuevas patologías. De la salud a la enfermedad*. FCE. Lima.
- Lehrer J. (2008). *Proust was a neuroscientist*. Mariner Books Paperback. New York.
- Molecules and Minds (Editorial) (1994). *Lancet*, 343: 681-682.
- Palem R-M. (2010). La psychiatrie est-elle encore un humanisme? París. L'Harmattan, 2010.
- Pélicier Y. (1992). Entretien, *Synapse*. Mai, 86:34-41.
- Pérez-Rincón H. (2007). La «transvertebración» médico-literaria en Marcel Proust. *JANO*, Humanidades médicas/Artes y medicina. Barcelona, no. 1654, 7 de junio: 50-52.

- Pérez-Rincón. (2011). Defensa e ilustración de la psiquiatría. *Salud Mental*. Vol. 34, no. 6, noviembre-diciembre. 473-480.
- Pérez Urdániz A, Santos JM, Bermejo Saiz B. (2012). Mitos y delirios: una reivindicación de Sarró. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40 (Supl. 2):119-25.
- Pichot P. (2009). *La psiquiatría actual*. Ed. Triacastela. Madrid.
- Pierssens M. (1998). Proust au laboratoire. <http://www.epistemocritique.or.2009>. (*Alliage*: 37-38).
- Ramachandran VS. (2006). Mirror neurons and the brain in the vat. *Edge*, January 10.
- Rossi R, Nanni S, Fele P, Traverso S. (1993). A propósito del enlace entre la medicina de la mente y la medicina del cuerpo. *Salud Mental*. Vol. 16, no. 4: 26-36.
- Saks O. (2004). Les instantanés de la conscience. *La Recherche*. 374 :30-38.
- Tadié J-Y. (1998). Nouvelles recherches sur la mémoire proustienne. *Revue des Sciences Morales et Politiques*. París, n°. 4:71.
- Tissot R. (1991). La psychiatrie biologique peut-elle rattacher la clinique psychiatrique au cercle des sciences? *Psychiatrie Française*, N°. Spécial. Septembre, 13-28.
- Zarifian E. (2000). *Les jardiniers de la folie*. Odile Jacob. París.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 10 DE OCTUBRE DE 2017

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

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA Y GLAUCOMA
MINIMALLY INVASIVE AND GLAUCOMA SURGERY

Por el Excmo. Sr. D. Julián García Sánchez

Académico de Número

OFTALMOLOGÍA EN EL MUSEO DEL PRADO¹
OPHTHALMOLOGY AT THE PRADO MUSEUM

Por el Prof. ENRIQUE SANTOS BUESO

Universidad Complutense de Madrid

¹ Esta conferencia está basada en el libro *Oftalmología en el Museo del Prado* editado en 2015 y en los 38 artículos publicados en la sección histórica de la revista *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*.

CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA Y GLAUCOMA

MINIMALLY INVASIVE AND GLAUCOMA SURGERY

Por el Excmo. Sr. D. Julián García Sánchez

Académico de Número

Resumen

En la última década del siglo XIX y la primera del XX, comienzan los primeros intentos de cirugía etiológica para el tratamiento quirúrgico del Glaucoma. Lamentablemente, aunque las ideas eran las correctas, la tecnología de la época no permitió llevar a efecto con garantías lo que se pretendía y estos procedimientos fueron olvidados.

Hasta la década de los 60, la cirugía antiglaucomatosa no surge ningún avance se limita a diversas modificaciones de las técnicas quirúrgicas fistulizantes surgidas en la primera década del siglo. En esta década se reintentan los métodos supuestamente ecológicos, de la mano de los nuevos conocimientos sobre la circulación del humor acuoso, unidos a la incorporación de los microscopios a la cirugía oftalmológica y así surgen la Trabeculotomía y la Trabeculectomía que intentaban reconstruir el paso natural del humor acuoso al conducto de Schlemm. Estos dos procedimientos junto a la Esclerectomía profunda no perforante (EPNP), derivada de la Sinusotomía, ocupan la totalidad de los intentos de normalizar la presión intraocular.

En la última década del siglo XX y a lo largo de este siglo, surge un nuevo paradigma, ahora se trata de lograr una cirugía verdaderamente etiológica, realizada a través de una mínima incisión que permita una rápida recuperación con el mínimo riesgo de complicaciones, nace la «MIGS revolution» o «cirugía mínimamente invasiva».

En este artículo, se pretende hacer una meditación sobre las circunstancias que en cada momento concurren para liderar los avances que han permitido el progreso de la cirugía antiglaucomatosa a lo largo de la historia.

Abstract

In the last decade of the 19th century and the first of the 20th, begin the first attempts of etiologic surgery for the surgical treatment of Glaucoma. Unfortunately, although the ideas were correct, the technology of the time did not allow to carry out reliably what was intended and these proceedings were forgotten.

Until the Decade of the 60s, antiglaucomatosa surgery does not arise any progress is limited to several amendments to the technical surgical fistulizing that emerged in the first decade of the century. In this decade is retried supposedly ecological methods, from the hand of new knowledge on the circulation of aqueous humor; together with the incorporation of the microscopes to ophthalmological surgery and thus arose the Trabeculotomy and Trabeculectomy that you were trying to reconstruct the natural passage of aqueous humor to the Canal of Schlemm. These two procedures together with the deep Sclerectomy (EPNP), derived from the Sinusotomía, are all attempts to normalize the intraocular pressure.

In the last decade of the 20th century and throughout this century, comes a new paradigm, it is now achieving a truly etiological surgery, performed through a minimal incision that allows a rapid recovery with minimal risk of complications, is born the "MIGS revolution" or "minimally invasive surgery".

In this article, is to do a meditation about the circumstances that attended to lead advances that have enabled the progress of antiglaucomatosa surgery throughout history in every moment.

Es una larga HISTORIA que se inicia a finales del siglo XIX (1898), cuando Carlo De Vincentis intenta realizar lo que podríamos llamar el primer intento de cirugía etiológica.

En esos tiempos remotos, no se trataba tanto de hacer la intervención a través de una mínima incisión, lo que pretendía este visionario, era nada menos que reconstruir las vías naturales de evacuación del humor acuoso y para ello diseñó un instrumento que ab interno, pretendía romper la pared interna del conducto de Schlemm, para que el humor acuoso tuviese acceso directo a las venas del acuoso. Resulta sorprendente que, en un tiempo en donde aún se discutía si el humor acuoso circulaba o no a través de esas estructuras, a alguien se le ocurriese ya intentar reconstruir la vía convencional de eliminación. Desafortunadamente la Gonioscopia no se había logrado, la cirugía se tenía que hacer totalmente a ciegas y lamentablemente estaba abocada al fracaso. La idea se mantuvo latente hasta que, de nuevo, resurgió en dos ocasiones, la primera el año 1938, en que Oto Barkan (1,2) retoma la idea y diseña un instrumento similar al de De Vincentis, destinado a romper la membrana que ocluía el ángulo de la cámara anterior en los niños afectados de Glaucoma Congénito, con la ventaja de que el cirujano, en ese momento, ya controla con el gonioscopio la realización de la incisión en el punto correcto. Tanto esta idea como la técnica siguen vigentes; a día de hoy la Goniotomía continúa siendo la técnica más eficaz en este tipo de Glaucomas, si la transparencia de la córnea es la adecuada para su realización. Resurge la idea nuevamente en la década de los sesenta con los diversos procedimientos

ideados para la realización de la Trabeculotomía, ya orientados hacia la cirugía del Glaucoma de ángulo abierto del adulto.

Para comprender mejor el desarrollo de la cirugía hasta el lugar que ocupa actualmente, nos vamos a situar por un momento en el inicio de los sesenta. ¿Qué ocurría entonces?. Por una parte, el tratamiento médico se limitaba a los mióticos, los inhibidores orales de la anhidrasa carbónica y en alguna medida los adrenérgicos, resumiendo, la pilocarpina y epinefrina eran los únicos instrumentos útiles pues la Acetazolamida, apenas se podía mantener en períodos cortos de tiempo. La alternativa eran las intervenciones fistulizantes que, si bien resultaban eficaces, por su carácter frecuentemente iatrogénico a corto y largo plazo, las hacían temidas tanto para el paciente como para el Oftalmólogo y, cuando se tomaba la decisión de abandonar el tratamiento médico y pasar a la cirugía, la situación solía ser tan desesperada que los resultados casi nunca eran satisfactorios, pues la situación del paciente era casi siempre de glaucoma terminal.

¿Como se sale de este impasse? En este contexto, en el horizonte se vislumbran dos circunstancias que contribuyen a permitirnos salir del atolladero, por una parte, se comienza a tener cada vez mas seguridad acerca del conocimiento anatomofisiológico de las vías de evacuación del humor acuoso y por otra, comienza a generalizarse el uso del microscopio quirúrgico.

Sin embargo, lo realmente nuevo no es tanto que se opere con microscopio como que comienza a «sentirse», que la nueva cirugía es ¡por fin! «Realmente etiológica». Tanto la trabeculotomía como la trabeculectomía nacen de la mano de la idea de que estamos reconstruyendo las vías naturales de evacuación del humor acuoso, es decir se consideraba una verdadera cirugía rehabilitadora de la circulación natural del humor acuoso.

Curiosamente, partiendo de estas premisas falsas, la conclusión resultó eficaz, por primera vez, el Oftalmólogo perdió el miedo a la cirugía, las indicaciones de está se fue haciendo más precozmente, los resultados mejoraron y, las complicaciones disminuyeron espectacularmente.

No es menos sorprendente que, siendo la Trabeculotomía la que para todos suponía lo realmente etiológico, muy pronto dejó de ser eficaz y la Trabeculectomía que partía del supuesto de que el humor acuoso penetraba por conducto de Schlemm según la idea original de Cairns (3), aunque en realidad resultó ser una fistulizante encubierta, como reconoció el propio Cairns en sucesivas publicaciones, se fue imponiendo por ser

mucho más eficaz y asimismo por ser bajo el número de complicaciones. Tanto la técnica de Trabeculotomía de Smith, como la de Burian, posteriormente desarrollada por Dannhein y Harms, tras el período de entusiasmo inicial fueron muy pronto abandonadas. El procedimiento de Trabeculotomía ab interno, que supuso una mejora y sofisticación de la técnica (arado trabecular de Dominguez, que podíamos considerar junto a la goniotomía una verdadera técnica de microincisión), también terminó por ser abandonada, por compartir con las anteriores, la fugacidad de sus resultados.

Aunque la técnica de Trabeculectomía de Watson de 1970 (4), fue quizá la más generalizada, en años sucesivos se fueron añadiendo modificaciones que, todavía no han dejado de aparecer a día de hoy. Así cada autor y cada cirujano utiliza un tamaño y forma de la incisión diferente, se aplican o no antimetabolitos en concentraciones y tiempo de exposición diferentes, varía también el cierre del tapete, con mayor o menor número de suturas incluso ajustables o extraíbles, se puede hacer o no suturolisis con laser y otras innumerables variaciones de la técnica como incluir o no algún elemento en la incisión para evitar el cierre por cicatrización (iridencleisis subescleral) o colocar un implante (Ex-press), que hace imposible en ocasiones hacer estudios comparativos por no existir en la práctica dos series superponibles.

Nosotros desde el principio, alrededor de 1972, decidimos apostar por incrementar el tamaño del colgajo escleral superficial así como el tamaño de la resección del profundo, haciendo una iridectomía rectangular (en lugar de la tradicional de forma triangular), resecando además el espolón escleral y extirpando la cápsula de Tenon, finalizando con un cierre muy hermético del colgajo superficial; considerábamos entonces, que con esta técnica, poníamos en marcha una serie de mecanismos, además del admitido por todos de la filtración al espacio subconjuntival con la correspondiente formación de la ampolla. ¿Por que hacíamos esto?. Ya entonces éramos conscientes de que las complicaciones de la cirugía clásica estaba directamente relacionada con la ampolla y, nuestra intención era, o bien evitarla o, en su defecto, intentar que esta fuera lo más amplia y difusa posible y pensábamos que al aumentar el tamaño de la resección, lográbamos esos objetivos pues nos permitía poner en marcha otros posibles mecanismos de circulación del humor acuoso.

Las trabeculectomías convencionales, especialmente de pequeño tamaño y/o asociadas a mitomicina, suturolisis, suturas extraíbles, etc., únicamente ponían en marcha la filtración al espacio subconjuntival, en

cambio nuestra técnica, además de esta vía, pero con carácter mas difuso pues el gran tamaño del tapete (10 mm) permitía el paso del humor acuoso a través de los canales colectores intraesclerales (lo que entendíamos que disminuía el número de complicaciones relacionadas con la ampolla), ponía en marcha el paso al espacio supracoroideo, como varios años después fuimos capaces de demostrar mediante la BMU, además de una atrofia sectorial del cuerpo ciliar similar al que se produce con la ciclo-diálisis.

Paralelamente se ha ido introduciendo la EPNP, que de alguna manera, surgió como desarrollo de la Técnica de Krasnov (5) de externalización del conducto de Schlemm (Sinusotomía), que pretendía, como la trabeculectomía, ser una cirugía etiológica, hasta que el tiempo demostró que al fin y al cabo es una simple fistulización al espacio subconjuntival que requiere con frecuencia la ruptura con láser Nd-YAG de la pared interna del conducto de Schlemm y el uso de mitomicina y diversos implantes para mantener la vía permeable. Esta técnica es perfeccionada por Zimmerman (6) y sigue vigente en la actualidad.

Durante años, la pugna entre ambos procedimientos, no llegó a tener un claro vencedor y a fecha de hoy, sigue habiendo partidarios de una u otra técnica.

Con el cambio de siglo, surge un nuevo paradigma; aunque lo que realmente se intenta, como en la década de los 60, es realizar una «cirugía etiológica», para que el impacto de lo nuevo fuese más evidente, era preciso bautizarlo con un nombre más sugerente y así nace el concepto de «cirugía mínimamente invasiva» o «MIGS revolution», el objetivo es realizar la intervención a través de una incisión similar a la utilizada en la cirugía de la catarata, que permita además una recuperación rápida, con el mínimo riesgo, que además se pueda realizar «ab interno», reconstruyendo las vías naturales de salida del humor acuoso, eliminando los riesgos de las técnicas que derivan el humor acuoso al espacio subconjuntival. Se introducen por tanto nuevas variantes y nuevas ideas en la cirugía oftalmológica.

Las premisas de esta nueva cirugía, acuñadas por Shaeb y Ahmed (2012) (7), fueron:

- 1.- Abordaje por microincisión «ab interno».
- 2.- Producir el mínimo trauma a los tejidos.
- 3.- Que resulte eficaz para la reducción de la presión intraocular.
- 4.- Con la mínima tasa de complicaciones.
- 5.- Una rápida recuperación postoperatoria.

La FDA, tratando de admitir de algún modo en el grupo de «élite», otras técnicas surgidas que cumplen algunas de esas premisas pero no la totalidad, estableció otra definición de técnica MIGS, más permisiva con otras técnicas quirúrgicas no etiológicas (8):

Técnica de reducción de la presión intraocular que actúa sobre la salida del humor acuoso mediante un abordaje ab interno o ab externo con mínima, o sin, disección escleral y mínima, o sin, manipulación conjuntival.

Ahora no se trata únicamente de ofrecer al paciente un sistema que sea lo más eficaz posible, además tiene que ir de la mano de una rápida recuperación y para ello, se trata de imitar, en la medida de lo posible, el recorrido de la cirugía de la catarata en los últimos años, es decir surge la idea de la microincisión. El Trabectomo (sofisticación del arado trabecular) que realiza una trabeculotomía ab interno, los i-Sten, Cypass, Ivantis, Xen, InnFocus y tantos otros que han ido surgiendo en los últimos años, tienen en unos casos vocación de cirugía etiológica y en otros casos, simplemente se contentan con cumplir los criterios de la cirugía mínimamente invasiva, es decir minimizar al máximo el trauma quirúrgico para lograr la reincorporación del paciente a una vida laboralmente activa en horas.

Actualmente se han desarrollado o están en fase de investigación, tanto elementos que tratan de restablecer el paso del humor acuoso a través de las vías convencionales, tanto a través del conducto de Schlemm como dirigiéndolo a través de la vía supracoroidea, como otro grupo de implantes que sigue apostando por la filtración al espacio subconjuntival.

El reto está ahí, los resultados son prometedores aunque el camino a recorrer es sin duda largo hasta lograr alcanzar totalmente el objetivo. Está fuera de toda duda que, en formas leves de glaucoma y/o asociado a la cirugía de la catarata, ya existen evidencias suficientes de su efectividad, pero en formas avanzadas que requieren una cifra objetivo de presión intraocular baja, aún está por demostrar su utilidad. De cualquier modo, estamos ante un apasionante reto que, sin duda, nos va a permitir en un futuro, quizá no muy lejano, situar la cirugía antiglaucomatosa en el mismo nivel de comodidad para el paciente que gozan actualmente los operados de catarata.

Se trabaja en dos/tres frentes:

A.- Drenaje al espacio subconjuntival. Se trata de una cirugía mínimamente invasiva pero no etiológica que, para muchos debería deno-

minarse «minimamente penetrante» y no ser considerada como técnica MIGS, aunque responda a la definición de la FDA.

B.- Cirugía etiológica: Las técnicas incluida en este grupo tendrían que cumplir todas las premisas de las técnicas MIGS, es decir reconstruir o mejorar la circulación del humor acuoso por las vías naturales de evacuación.

B 1.- Drenaje al espacio supracoroideo.

B 2.- Drenaje al conducto de Schlemm.

En el grupo A, es decir los que derivan el humor acuoso al espacio subconjuntival, se incluirían el XEN y el InnFocus. El Xen se implanta ab interno, cumpliendo por tanto cuatro de las premisas de las técnicas MIGS. El Innfocus se implanta ab externo, por lo que únicamente cumple 3 de las premisas. Ambos cumplen las normas de la definición de la FDA.

En el grupo B 1, que deriva el humor acuoso al espacio supracoroideo, hay al menos el CYPASS, el iSTEN supra y el STARFLO miniject.

Heine 1905, fue el precursor de esta vía, introduce la ciclodiálisis, en un primer intento de derivar el humor acuoso de la cámara anterior al espacio supracoroideo, nadie le cree y, a lo largo de la historia, en la publicaciones sobre esta técnica, el efecto de la ciclodiálisis se achacaba el efecto hipotensor, a la atrofia del cuerpo ciliar en la zona de extensión del área ciclodializada. La técnica fue injustamente marginada y prácticamente permaneció en el olvido durante mas de cien años, aunque con la tecnología de la época, sin microscopios quirúrgicos adecuados, parece ser que el número de complicaciones era elevado.

En el grupo B 2, que trata de incrementar el flujo del humor acuoso hacia el conducto de Schlemm, actualmente se incluyen el Trabectome, el iSTEN (9, 10, 11, 12), el iSTEN inject, el Hidrus HFDS, el ABiC visco 360°. Algunos incluyen en este grupo la Canaloplastia ab interno.

De Vincentis (1898), había intentado esta vía pero el desconocimiento de la Gonioscopia, que no surge hasta la segunda década del siglo XX, hizo que en la práctica, su correcta realización era prácticamente imposible, a pesar de que el autor había diseñado un instrumento adecuado para el fin que se perseguía, por resultar casi casi imposible de romper la pared interna del conducto de Schlemm actuando totalmente a ciegas. De todos modos, hasta la década de los 60, nadie intentó poner en marcha esta vía y, lo que es peor, se siguió ignorando al precursor al que erróneamente se ha considerado como el precursor de la Goniotomía para el tratamiento del Glaucoma Congénito, cuando en realidad el preconizaba

la técnica como indicada para el tratamiento del Glaucoma crónico de ángulo abierto.

Actualmente y disponemos de experiencia suficiente sobre estos nuevos procedimientos y podemos clasificarlos entre las técnicas quirúrgicas antiglaucomatosas, con sus indicaciones que esquemáticamente son:

1º.- Cuando se considere adecuado sacrificar la eficacia a cambio de una menor tasa de complicaciones.

2ª.- La indicación principal es su asociación a la cirugía de la catarata en un paciente cuyo glaucoma esta bien controlado con tratamiento médico.

3º.- En Glaucoma bien controlado con intolerancia al tratamiento médico.

4º.- Pacientes con buena respuesta al tratamiento médico pero con evidencia de incumplimiento o no persistencia.

5º.- Glaucoma en los que se considere suficiente una reducción de la cifra de presión intraocular entre el 20 y el 40 por ciento de la basal.

Estamos convencidos de que en poco tiempo el desarrollo de nuevos implantes, ampliará las indicaciones y nos permitirá abordar otras formas mas graves de Glaucoma con esta nueva orientación de la cirugía antiglaucomatosa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Oto Barkan. Citado por García Sánchez J. Tratamiento del Glaucoma. (Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología). Ed. Talleres Gráficos Vda. Bermejo. Madrid. 1979.
- 2.- García Sánchez J, Zato M, Fernández Vila P. Glaucoma congénito. Gráficas Monterreina. Madrid. 1982 (L).
- 3.- Cairns JE. Trabeculectomy. Preliminary report of a new method. Am J Ophthalmol. 1968; 66: 673-679.
- 4.- Watson PG. Trabeculectomy. A method ab externo Thecnique. Ann Ophthalmol. 1970; 2: 199-206.
- 5.- Krasnov MM. Externalization of Schlemm´s canal (sinusotomy) in glaucoma. Br J Ophthalmol . 1968; 52: 157-161.
- 6.- Zimmerman TJ, Kooner KS, Ford VJ, et al. Trabeculectomy vs. non penetrating trabeculectomy .a retrospective study of two procedures in phakic patiens with glaucoma. Ophtalmic Surg. 1984; 15: 734-740.
- 7.- Sheb H, Ahmed IIK. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. Curr Opin Ophthalmol. 2012; 23: 96-104.
- 8.- Ahmed IIK. MIGS and the FDA: Wats´s in a Name? Ophthalmology. American Academy Of Ophthalmology. 2015; 122: 1737-1739.

- 9.- Spiegel D, García Feijóo J, García-Sánchez J, Lamielle H. Coexistent primary open-angle glaucoma and cataract: preliminary analysis of treatment by cataract surgery and the iStent trabecular micro-bypass sten. *Adv Ther.* 2008; 25: 453-464.
- 10.- Fernández-Barrientos Y, García-Feijóo J, Martínez-de-la-casa JM, Pablo LE, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J. Fluorophotometric study of the effect of the Glaucos trabecular microbypass stent on aqueous humopr dinamic. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51:3327-3332.
- 11.- Morales-Fernández L, Martínez-de-la-Casa JM, García-Feijóo J, Arriola P, García- Sánchez J. Glaucos trabecular Isten used to treat steroid-induced glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2012 ; 22: 670-673.
- 12.- Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Feijóo J, García- Sánchez J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study. *Brit J Ophthalmol.* 2012; 96: 645-649.

OFTALMOLOGÍA EN EL MUSEO DEL PRADO¹

OPHTHALMOLOGY AT THE PRADO MUSEUM

Por el Prof. ENRIQUE SANTOS BUESO

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

El estudio de la patología ocular reflejada en las obras de arte es una disciplina compleja por la dificultad que implica el desconocimiento de la historia oftalmológica de los personajes representados. La conferencia Oftalmología en el Museo del Prado supone un recorrido fluido y dinámico por la pinacoteca española con el hilo conductor de la patología ocular. En las 18 obras elegidas puede apreciarse patología ocular evidente, diagnósticos de presunción, el análisis de la figura de santa Lucía y la presencia de instrumentos y fármacos oftalmológicos.

Esta conferencia está basada en el libro Oftalmología en el Museo del Prado publicado en 2015 y en los 38 artículos publicados por el autor en la sección histórica de los Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.

Abstract

The study of the ocular pathology reflected in the works of art is a complex discipline because of the difficulty involved in not knowing the ophthalmological history of the characters represented. The conference Ophthalmology at the Prado Museum represents a fluid and dynamic journey through the spanish art gallery with the common thread of ocular pathology. In the 18 selected works, one can see evident ocular pathology, diagnoses of presumption, the analysis of the figure of Saint Lucy and the presence of ophthalmic instruments and drugs.

This conference is based on the book Ophthalmology at the Prado Museum published in 2015 and in the 38 articles published by the author in the historical section of the Archives of the Spanish Society of Ophthalmology.

¹ Esta conferencia está basada en el libro Oftalmología en el Museo del Prado editado en 2015 y en los 38 artículos publicados en la sección histórica de la revista Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina.

Excelentísimos Señores Académicos.

Señoras y señores, amigos todos.

Quiero agradecer la presencia de todos ustedes, especialmente la del Dr. Don Pedro Hidalgo, Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Badajoz que desde mi tierra extremeña se ha desplazado para compartir este día con todos nosotros.

Es un inmenso honor para mí como médico poder dirigirme a todos desde esta Tribuna que desde 1861 viene fomentando el progreso de la medicina española. Y dirigirme a los Excelentísimos Señores Académicos que en su medalla llevan el lema: *Ars cum natura ad salutem conspiran* (El Arte colaborando con la naturaleza en pro de la salud).

Porque hoy vamos a hablar de medicina y Arte. Realmente la medicina es una arte pero hoy vamos a integrar la oftalmología con la historia de la pintura, en una disciplina denominada PATOGRAFÍA, es decir el estudio de la patología representada en las obras de arte.

En muchos casos son diagnósticos de presunción como podrán comprobar pero en otros casos la patología ocular es una evidencia, principalmente la patología de la superficie ocular, estrabismos o traumatismos.

La conferencia está basada en el libro que tienen los Académicos así como dos ejemplares para la biblioteca de la Academia, cortesía del *laboratorio Thèa* que ha financiado la obra sin afán de lucro, exclusivamente por amor al Arte y a la Oftalmología. Un libro agotado, que no estuvo nunca a la venta y que fue distribuido gratuitamente entre los oftalmólogos españoles en el Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología celebrado en Sevilla.

En la conferencia hemos realizado, por motivos de tiempo, una selección de 18 obras de las 34 que contiene el libro. Quiero agradecer la ayuda recibida del Profesor Julián García Sánchez Académico de Número y de la Profesora María José Vinuesa Silva Académico Correspondiente de Salamanca, amigos estimadísimos que me han acompañado en este camino.

Y si me permite el Excelentísimo Señor Presidente, voy a dejar el texto escrito para de forma espontánea proceder a la conferencia.

OFTALMOLOGÍA EN EL MUSEO DEL PRADO

La idea del libro que tienen los Excelentísimos Académicos se remonta a finales de los años noventa del siglo pasado cuando ejercía como médico

de familia en Badajoz y acudía periódicamente a Madrid. La agradable visita al museo del Prado sin embargo me producía un inmenso desasosiego por la incapacidad de abarcar en una sola sesión la totalidad de la pinacoteca. Surgió así la idea, al igual que haría el filósofo y crítico de arte Eugenio D'Ors con su libro *Tres horas en el museo del Prado* publicado en 1940, de escribir un libro sobre el Museo del Prado con el hilo conductor de la patología ocular diagnosticada en las diferentes obras de arte.

El recorrido se inicia en la Puerta de Goya y consta de 34 obras con patología ocular evidente, de suposición o alguna alusión a instrumentos ópticos, sentido de la visión o la iconografía de santa Lucía patrona de las de los oftalmólogos. En esta conferencia y por motivos de tiempo, sólo comentaremos 18 de la totalidad de las obras que componen el libro. Comenzamos atravesando la colección de pintura italiana en la planta 1 del museo y dirigiéndonos directamente a:

1.- LA CURACIÓN DE TOBÍAS DE BERNARDO STROZZI

Basado en el libro de Tobías del Antiguo Testamento, en la obra puede apreciarse a Tobías, sus padres Ana y Tobit y el arcángel san Rafael. Además están representados un pez de gran tamaño y un perro que simboliza, en la iconografía cristiana, la fidelidad a Dios.

Tobit padeció durante el exilio en Nínive (Mesopotamia) una ceguera debido a la caída en sus ojos de los excrementos de unas aves que fue tratada por varios médicos sin éxito. Sin embargo por mediación del arcángel Rafael, Tobías utilizó la hiel de un enorme pez curando a su padre. En la obra pueden apreciarse unas evidentes pseudomembranas que se desprenden de los ojos al ser frotadas activamente. Planteamos la hipótesis de una posible queratoconjuntivitis epidémica padecida por el paciente, cuyo contagio estaría favorecido por las condiciones de falta de higiene de la época, el hacinamiento en la situación de deportación y la medicina de la época.

2.- EL ESCULTOR CIEGO O ALEGORÍA DEL TACTO DE JOSÉ DE RIBERA Y CUCÓ

El escultor ciego o Alegoría del Tacto es un óleo que el artista de Játiva pintó en 1632. En la obra se representa a un ciego, sobre un fondo oscuro tenebrista, que a pesar de su minusvalía está apreciando mediante el tacto

los bucles del pelo de un busto de inspiración clásica. Aunque no se puede conocer la causa de la ceguera del representado, podemos apreciar enftalmos bilateral con ectropion en ambos párpados. En definitiva se trata de una ptisis bulbi de causa desconocida y que puede desarrollarse como consecuencia de patologías crónicas como desprendimientos de retina, traumatismos o procesos infecciosos sin los tratamientos médicos actuales.

3.- ISAAC Y JACOB DE JOSÉ DE RIBERA Y CUCÓ

Otra obra del pintor valenciano afincado en Italia que representa el momento del engaño sufrido por Isaac por parte de Rebeca y Jacob, esposa e hijo respectivamente, para recibir éste la bendición como primogénito hecho que le correspondería a su hermano Esaú heredero legítimo. Sin embargo Esaú vendió su primogenitura por un plato de lentejas, hecho aprovechado por Jacob para engañar a su padre ciego cubriéndose el brazo con una piel de cordero simulando el brazo velludo de su hermano.

En la obra magistral de Ribera no puede distinguirse la causa de la ceguera de Jacob pero si puede diferenciarse un enftalmos evidente con ptosis y ectropión en ambos párpados superior e inferior de ambos ojos.

4.- LAS MENINAS O LA FAMILIA DE FELIPE IV DE DIEGO VELÁZQUEZ

En Las Meninas o *La familia de Felipe IV* no se representa ninguna patología ocular aparentemente, sin embargo hacemos referencia a esta obra universal del pintor sevillano para dejar constancia de los vectores de la reflexión de la luz y el juego de las miradas, tan importantes en la óptica, disciplina fundamental en la oftalmología. Los reyes reflejados en el espejo pero no representados en la obra, la dirección de la mirada del pintor y la escena desarrollada en el Cuarto del Príncipe del Alcázar con la infanta Margarita, los bufones de la Corte y los servidores de palacio suponen un juego magistral de la perspectiva visual.

5.- LA VISTA DE RUBENS

La serie de los cinco sentidos pintada por Rubens y su amigo Jan Bruegel de Velours es una completa lección de todo aquello que puede

apreciarse mediante los sentidos. En el de la Vista en concreto, los autores representan en el centro de la escena a Venus y Cupido observando un cuadro de la Curación del ciego y rodeados de todas aquellas obras que pueden ser apreciadas mediante el sentido de la visión como cuadros diversos o esculturas clásicas.

La escena está completada con numerosas alusiones a aquellos instrumentos que pueden servir para la visión como un telescopio, una lupa o numerosas lentes dispersas por el suelo, además de la representación de los gobernadores de los Países Bajos, Alberto e Isabel Clara Eugenia, grandes mecenas de las Artes.

6.- LOS DUQUES DE OSUNA Y SUS HIJOS DE GOYA

En la obra *Los duques de Osuna y sus hijos* de Francisco de Goya podemos apreciar un retrato de familia en la que los niños pequeños presentan un epicanthus evidente que produce un falso estrabismo o pseudostrabismo, patología banal pero muy frecuente en la práctica oftalmológica diaria.

Debido al desproporcionado desarrollo del macizo facial, los ojos parecen estar más separados de lo normal generando un pseudostrabismo en las versiones laterales de los niños que preocupa a los padres por la posibilidad de la existencia de un estrabismo verdadero.

Esta condición puede apreciarse en los hijos de los Duques de Osuna: Francisco de Borja, futuro X duque de Osuna, Pedro de Alcántara, futuro príncipe de Anglona, Josefa Manuela, futura marquesa de Marguini y Joaquina, futura marquesa de Santa Cruz.

Hemos llegado al final de la planta 1, descendemos a la planta 0 del Museo del Prado y nos encontramos con la sobrecogedora sala de las Pinturas Negras de Goya. Dedicamos especial atención a Atropos o las Parcas por la intensa relación con la oftalmología y el uso de la atropina como fármaco para dilatar las pupilas y permitir una adecuada exploración del fondo de ojo, entre otras aplicaciones oculares de este fármaco.

7.- ATROPOS O LAS PARCAS DE GOYA

El taxonomista Linneo dio en el año 1753 el nombre de *Atropa belladonna* a la planta de la que se obtiene el alcaloide natural atropina.

Estos dos nombres hacen referencia, por un lado al efecto mortal al ser utilizada como producto venenoso (*Atropa*) y por otro al uso cosmético (*belladonna*) al ser utilizada como midriático por las damas en la antigüedad y así parecer más bellas al presentarse en sociedad.

Atropos, Las Parcas o El Destino es una de las catorce *Pinturas Negras* que Goya realizó entre 1819 y 1823 para decorar su casa (Quinta del Sordo).

En la mitología clásica griega las tres *Moiras* (Cloto, Láquesis y Atropos) eran las divinidades, unas viejas hilanderas, que se aparecían a los niños nada más nacer y decidían sobre la duración de su vida. En la mitología clásica romana estas tres *Moiras* eran las *Parcas* (Nona, Décima y Morta), con una función similar. Estas tres hilanderas medían la vida de cada hombre desde el momento del nacimiento hasta su fallecimiento ayudándose de un hilo que Cloto o Nona —la hilandera— hilaba, Láquesis o Décima —la suerte— devanaba y Átropos o Morta —la inflexible o inexorable— cortaba cuando decidía la muerte del hombre.

Goya interpreta en esta pintura el tema mitológico del destino y representa a la Moira Atropos con una tijera justo antes de cortar el hilo de la vida. El cuarto personaje representado entre las divinidades posiblemente sea un anónimo mortal que se encuentra a merced del destino de las tres divinidades.

8.- DON PEDRO BENÍTEZ REYES Y SU HIJA MARÍA DE LA CRUZ DE RAFAEL TEGEO

La obra del pintor de Caravaca de la Cruz representa a dos protagonistas, padre e hija, posando en una sala con piano. El aspecto de bonanza económica de los personajes se destaca por la estancia, el instrumento musical y el buen aspecto de los mismos personajes.

La niña María de la Cruz presenta en su ojo derecho una evidente ptisis bulbi así como exotropia, disminución del volumen de la cámara anterior y un leucoma difuso en la superficie que le da un color blanquecino generalizado. Se desconoce la causa de la lesión de la niña pero orienta a un traumatismo no reciente por el aspecto crónico de la lesión, así como la atrofia orbitaria secundaria a una lesión antigua con pérdida de la función visual en su ojo derecho. La niña sin embargo y a pesar de la minusvalía visual, pudo desarrollar otras facetas artísticas como se demuestra en la partitura que porta, para voz y piano, en su mano izquierda.

9.- FÉLIX ANTONIO MÁXIMO DE VICENTE LÓPEZ PORTAÑA

En la obra *Félix Antonio Máximo López de Vicente López Portaña* se representa al organista de la Real Capilla con signos evidentes de vejez como la blefarocalasia, ectropión, madarosis, gerontoxon e incluso una parálisis del cuarto par craneal que le produciría una diplopía vertical, posiblemente debido a factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus.

10.- EL PINTOR FRANCISCO DE GOYA DE VICENTE LÓPEZ PORTAÑA

En esta otra obra de Vicente López Portaña *El pintor Francisco de Goya*, que muchos consideran erróneamente un autorretrato de Goya, el pintor aparece representado a la edad de 80 años —dos años antes de fallecer— con los evidentes signos de la vejez como son la blefarocalasia, bolsas, ectropión y asimetría facial evidentes.

11.- LA TRANSFIGURACIÓN DE RAFAEL SANZIO

La obra de Rafael original se encuentra en los Museos Vaticanos de Roma y en el Museo del Prado se conserva una copia realizada por su discípulo Gianfrancesco Penni. La obra de grandes dimensiones está dividida en dos escenas diferentes. En la parte de arriba se representa el milagro de la Transfiguración de Jesús en el monte Tabor. En la parte inferior los apóstoles presentan al niño endemoniado a Jesús para su curación.

El niño presenta un evidente estrabismo divergente en ambos ojos que, junto con la disposición de los miembros superiores y la extensión de la cabeza y dedos, podría simular una crisis comicial como han señalado distintos neurólogos.

12.- LA MONA LISA DEL TALLER DE LEONARDO

La Mona Lisa del Museo del Prado se trata de una copia coetánea de la Gioconda que ha pasado desapercibida durante siglos y que se encuentra actualmente restaurada y expuesta en el Museo.

En la copia del Museo del Prado puede apreciarse presencia de cejas, madarosis incompleta y ausencia del xantelasma y la pinguécula presentes en el original. Incluso puede apreciarse un hiposfagma en el ojo derecho y una conjuntivocalasia en ojo izquierdo que no son visibles en la obra original. Además puede apreciarse una lesión sobreelevada en el dorso de la mano derecha (en ambas obras) que ha sugerido para algún autor la presencia de una hipercolesterolemia en la retratada por asociarse estas patologías (hiposfagma y posible lipoma en dorso de la mano) con esta condición metabólica.

13.- EL TRIUNFO DE LA MUERTE DE PIETER BRUEGEL EL VIEJO

Obra de gran sentido apocalíptico, describe el triunfo de la muerte sobre el mundo, centrada en un famélico caballo sobre el que cabalga la muerte representada por un esqueleto con una gran guadaña y que conduce al hombre a un ataúd de grandes dimensiones. La devastación generalizada del paisaje, acentuada por colores ocre y marrones, llega a todos los hombres independientemente de su condición social o rango.

Nos llama la atención en el margen derecho un muerto que, con sus ojos en las órbitas en putrefacción, vierte el contenido de unas garrafas con licores.

14.- LA FIESTA DEL VINO DE SAN MARTÍN DE PIETER BRUEGEL EL VIEJO

Otra obra del mismo autor de gran sentido moralizante, que refleja la avaricia y la gula del hombre representada en el centenar de personajes que se amontonan en torno al gran tonel de vino que es repartido de forma gratuita.

Sólo san Martín de Tours que reparte su capa a los tullidos (a la derecha de la escena) y se sitúa de espaldas a la fiesta y dos ciegos que nos miran paradójicamente desde el centro de la obra, están ausentes de la escena.

No puede distinguirse la causa de la ceguera de estos dos personajes que llevan dos bastones típicos de ciegos, como representara el mismo autor en su obra *La parábola de los ciegos* (Galería Capodimonte de Nápoles).

15.- LA MESA DE LOS PECADOS CAPITALES DE EL BOSCO

La obra adquirida por Felipe II, admirador de la obra de El Bosco, representa los siete pecados capitales en el tablero de una mesa. En el centro de la imagen puede apreciarse un ojo que observa y advierte al hombre.

En la hipotética pupila está Jesucristo resucitado saliendo del sepulcro, además el esfínter pupilar y el iris completan la obra. Este ojo de Dios lleva la inscripción CAVE CAVE DUS VIDET («Cuidado, cuidado, Dios lo ve») recalcando la función del mismo en la vigilancia de los fieles y el cumplimiento de las normas de la Iglesia.

16.- EL DESCENDIMIENTO DE LA CRUZ DE ROGER VAN DER WEIDEN

Extraordinaria obra de grandes dimensiones adquirida por la reina María de Hungría, hermana de Carlos V, que donó a su sobrino Felipe II. El encargo original de la obra fue de la cofradía de los Ballesteros de Lovaina.

Un gran número de personajes aparentemente representados al azar pero simétricamente situados, asisten al descendimiento de Jesús de la cruz. El pintor supo reflejar el dramatismo de la obra con el dolor presentado por todos los personajes, alguno de ellos llorando con lágrimas magistralmente representadas como María Salomé, San Juan o María de Cleofás.

17.- SANTA LUCÍA DE SIRACUSA EN EL RETABLO DE LA VIRGEN DEL MAESTRO DE TORRALBA

La patrona de los oftalmólogos, santa Lucía, es representada en varias obras en el Museo del Prado. En este retablo la santa de Siracusa podemos apreciarla en la entrecalle superior derecha en el *Retablo de la Virgen* del Maestro de Torralba con pelo rubio y la túnica de color rosado o rojizo como en la mayoría de las representaciones de la Santa. Además los ojos eviscerados en un recipiente, bandeja o plato, hacen referencia a su nombre Lucía, del latín *Lux* que significa la que porta luz.

18.- ÁNGELES MULTIALADOS, MULTIOCULADOS Y TURIFERARIOS

La última obra que comentaremos en esta sesión son los serafines multialados, multioculados y turiferarios representados en los frescos de una capilla románica trasladada al Museo del Prado a mediados del siglo pasado. Originalmente situados en la ermita de Maderuelo de Segovia, la situación actual de la obra ha permitido su conservación y exposición.

En los serafines pueden apreciarse varios pares de alas que utilizaban para cubrirse el rostro y así no quemarse con el fuego divino. Al cubrirse la cara, los ojos son representados en la superficie de las plumas o en la piel para así poder ver. Además portan incienso para alabar continuamente a Dios en su trono celestial, de ahí el nombre de turiferarios.

Bien llegamos al fin de la conferencia sobre Patología ocular en el Museo del Prado y de nuestro recorrido por la pinacoteca madrileña. Espero que haya sido de su agrado y reciban mi agradecimiento por su atención.

Muchas gracias a todos.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 17 DE OCTUBRE DE 2017

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

**HIPOMETABOLISMO CEREBRAL DE GLUCOSA
Y RESISTENCIA CENTRAL A LA ACCIÓN
DE LA INSULINA EN RATONES TRANSGÉNICOS
CON TAUTOPATÍA**

***BRAIN GLUCOSE HYPOMETABOLISM AND CENTRAL
RESISTANCE TO THE ACTION OF INSULIN
IN TRANSGENIC MICE WITH TAUOPATHY***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Académico de Número

**INTEGRANDO LAS ÓMICAS Y SU CONTEXTOS
EN CÁNCER: TSISUNÓMICA**

***INTEGRATING ÓMICS IN THE TISSUE CONTEXT
IN CANCER: TISUNOMICA***

Por el Excmo. Sr. D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS

Académico de Número

**HIPOMETABOLISMO CEREBRAL DE GLUCOSA
Y RESISTENCIA CENTRAL A LA ACCIÓN
DE LA INSULINA EN RATONES TRANSGÉNICOS
CON TAUTOPATÍA**

***BRAIN GLUCOSE HYPOMETABOLISM AND CENTRAL
RESISTANCE TO THE ACTION OF INSULIN
IN TRANSGENIC MICE WITH TAUOPATHY***

Por el Excmo. Sr. D. ENRIQUE BLÁZQUEZ FERNÁNDEZ

Coautores: Esther VELÁZQUEZ, Verónica HURTADO-CARNEIRO, Yannick
LE BAUT-AYUSO y Juan Miguel RUIZ-ALBUSAC

Resumen

Dentro del amplio grupo de enfermedades neurodegenerativas, existe un número significativo de ellas con manifestaciones patogénicas comunes pero con diferente origen etiológico, tales como el hipometabolismo cerebral de glucosa, resistencia a la acción de la insulina, neuroinflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Entre estas entidades nosológicas hemos elegido la enfermedad de Alzheimer (AD) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM) por su alta prevalencia (consideradas como las dos grandes epidemias no transmisibles de este siglo), interés científico, clínico y social e importantes relaciones entre ambas. Por todo ello hemos tratado de reproducir en un ratón transgénico con hiperexpresión de la proteína tau, el hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia central a la insulina presentes en AD y T2DM, con objeto de alcanzar un mejor conocimiento de ambas entidades. El estudio del metabolismo cerebral de glucosa se realizó mediante el microPET con 18F-desoxiglucosa, la resistencia central (cerebro) y periférica (hígado) mediante el análisis de los receptores de insulina y sus transductores, sensores metabólicos y enzimas implicadas en el metabolismo de la glucosa, así como la global medida tras la administración ip de glucosa y valoración posterior de las modificaciones de la hexosa en función del tiempo. También se analizó la expresión de los genes implicados en el metabolismo cerebral de glucosa, como receptor de insulina y sus transductores, sensores metabólicos cerebrales y enzimas involucradas en el metabolismo cerebral de glucosa. De especial interés fue la significativa reducción del metabolismo cerebral de glucosa en todas las áreas estudiadas, especialmente en el hipocampo y corteza de los ratones tau, así como la manifestación global de resistencia a la acción de la

insulina (tras administración ip de glucosa). Paradójicamente la expresión de los genes cerebrales implicados en el metabolismo de la glucosa, receptor de insulina y sus transductores, sensores metabólicos y enzimas en los ratones tau, fue estadísticamente superior que en sus controles, lo que podría explicarse como un efecto rebote. De hecho las proteínas expresadas por esos genes no se modificaron en los ratones tau y sus controles, a excepción hecha de la proteína GSK3 que aumentó significativamente en extractos hepáticos lo que es considerado como un indicador de resistencia a la acción de la insulina. Por otra parte para discriminar entre resistencia central y periférica de los tejidos ya citados, se sugiere la realización de estudios con las formas fosforiladas de las proteínas analizadas más que por sus contenidos totales o alternativamente realizar experimentos *in vitro* con cortes de cerebro o de tejidos periféricos, para analizar el efecto de la insulina sobre la expresión de proteínas concretas. La reproducción en estos ratones del hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia global a la insulina podría ser de un gran interés para conocer mejor lo que ocurre en AD y T2DM.

Abstract

Within the broad group of neurodegenerative diseases there are a significant number of disorders that show common pathogenic manifestations but with different etiology, such as brain glucose hypometabolism, resistance to insulin action, neuroinflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Between the nosological entities we have selected the Alzheimer disease (AD) and the type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) because their high prevalence (considered as the two higher non-transmissible epidemia of this century), scientific, clinical and social interest and by the importance of the relationships between both entities. Accordingly, we have try to reproduce in a transgenic mice with tau protein hyperexpression, the cerebral glucose hypometabolism and central insulin resistance presents in AD and T2DM, in order to get a better knowledge of both entities. The study of brain glucose metabolism was done with the use of a microPET technique with ^{18}F -desoxyglucose, the central (brain) and periphery (liver) resistance to insulin action through the determination of insulin receptors and its transducers, metabolic sensors and enzymes involved in glucose metabolism, while global insulin resistance was evaluated after the ip administration of glucose. Also was determined the expression of genes implied in the cerebral glucose metabolism, insulin receptors and its transducers and the brain metabolic sensors. Of special interest was the significant reduction of the brain glucose metabolism in all the areas studied, mainly in the hippocampus and brain cortex of the tau mice, as well as the global insulin resistance (after ip glucose administration). Paradoxically the expression of the brain genes implied in glucose metabolism, the insulin receptors and its transducers and the metabolic sensors of tau mice were statistically greatest than in its controls, which could be explained as a rebound effect. In fact the proteins expressed by these genes were not modified in the tau mice and its controls, except for the GSK3 liver protein that significantly increase, which is considered as an indicator of resistance to insulin action. On the other hand to discriminate between central and peripheral insulin resistance of the tissues already cited, we suggest studies with the phosphorylated forms

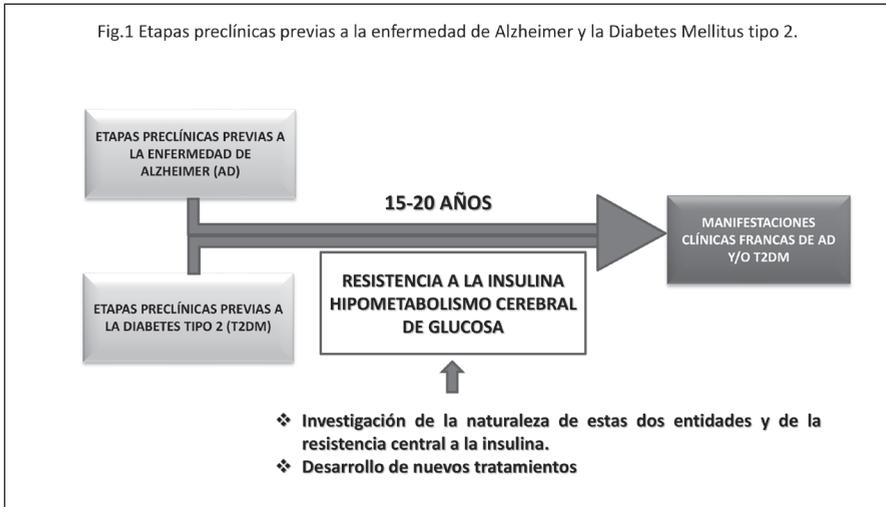
of the protein analyzed rather than for its total contents and/or alternatively to search in vitro the effect of insulin on the activity of insulin receptors and its transducers from slices of brain or of peripheral tissues. The reproduction in these mice of the brain hypometabolism of glucose and the global resistance to insulin should be of great interest in order to get a better knowledge of what happens in AD and T2DM.

INTRODUCCIÓN

Existen amplias evidencias acerca de las estrechas interrelaciones entre la AD y la T2DM (1), dos entidades nosológicas altamente prevalentes. AD es un desorden neurológico que causa una profunda pérdida de memoria y demencia progresiva, con manifestaciones histológicas de placas amiloides, ovillos neurofibrilares, angiopatía amiloide que se acompaña de numerosas pérdidas de neuronas y sinapsis (2). Hay más de 30 millones de personas que sufren de AD, lo cual aumenta rápidamente y se espera que en 2040 exceda los 120 millones.

T2DM se caracteriza por alterada secreción de insulina y resistencia a la acción de la hormona. Se estimó en 2010 la existencia de 250 millones de diabéticos en todo el mundo, con un 90% de ellos diabéticos tipo 2 (3). Ambas entidades comparten muchos aspectos fisiopatológicos tales como, resistencia a la acción de la insulina, neuroinflamación, estrés oxidativo, agregación amiloide y desequilibrios cognitivos lo que sugiere un proceso común o relacionado.

A su vez es de gran interés que la resistencia periférica a la acción de la insulina comience un largo período de tiempo anterior a las manifestaciones francas de la T2DM, lo cual ofrece la oportunidad para ensayar nuevos tratamientos terapéuticos. Asimismo en la AD, cuando los síntomas y signos de la enfermedad se manifiestan la enfermedad lleva años presente. De hecho se han descrito cuatro estados (4) para la AD: previo a la enfermedad sin alteraciones fisiopatológicas detectables, estado preclínico con alteraciones fisiopatológicas pero sin afectación cognitiva, un estado de pre-demencia con alteraciones cognitivas ligeras (MCI) y el estado de demencia. Sería de gran interés conocer si estos estados coinciden con los previos a las manifestaciones francas de la T2DM, los cuales se calcula que duran entre 15 y 20 años (Fig. 1) y podrían ser de gran utilidad para el desarrollo de programas preventivos y para nuevas iniciativas terapéuticas. Otras cuestiones que se plantean en las interrelaciones entre AD y T2DM son, si la resistencia a la acción de la insulina



es un estado común o casual para ambas entidades nosológicas o, si la resistencia a la acción de la insulina cerebral o periférica son componentes de una misma entidad nosológica con manifestaciones distintivas por las funciones de los diferentes tejidos u órganos implicados, o por el contrario son expresiones de enfermedades independientes (5,6).

Por todo lo citado más arriba sería deseable reproducir en ratones transgénicos con hiperexpresión de la proteína tau, considerados como modelo experimental de la demencia fronto-temporal y también de la enfermedad de Alzheimer, el hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia central a la acción de la insulina. Estos objetivos se han desarrollado en este trabajo experimental, lo cual detallamos más abajo.

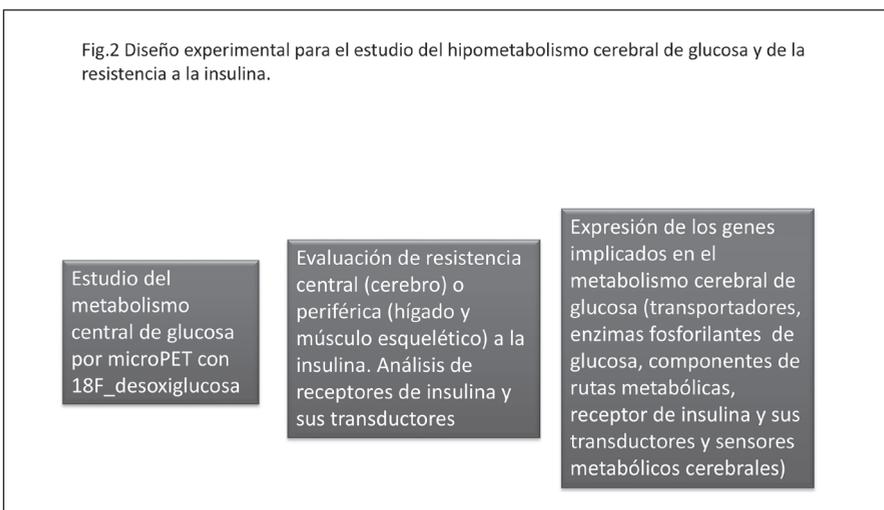
Además las aplicaciones terapéuticas que podría tener este modelo serían extraordinarias dado que en el momento actual no existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad, ya que cuando se diagnostica ya han desaparecido las dianas sobre las que tendrían que actuar los medicamentos, por la destrucción previa de las neuronas y sinapsis correspondientes.

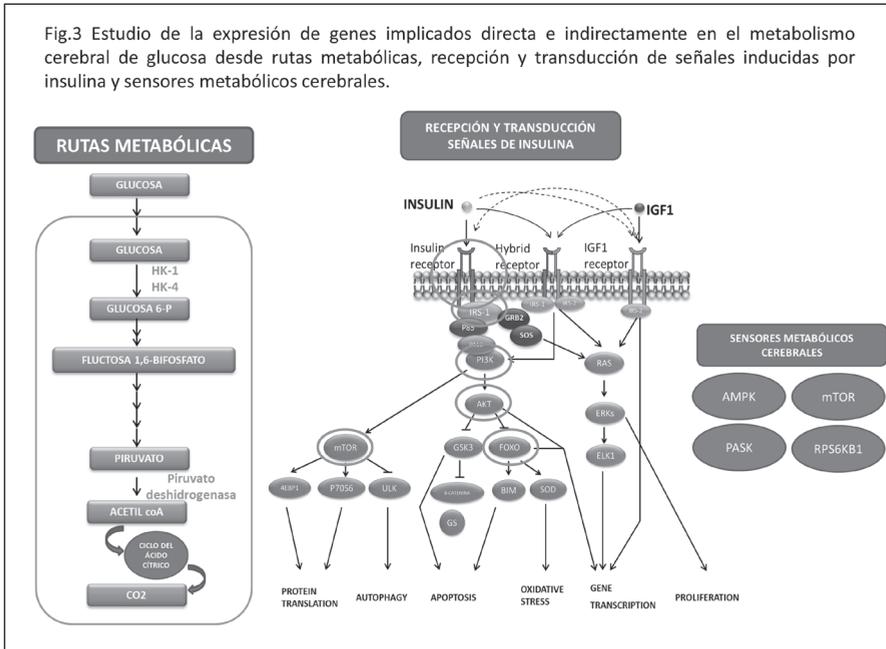
Hasta el momento actual se han desarrollado tratamientos para pacientes con AD basados en la hipótesis amiloide y la hiperfosforilación de tau con pobres resultados. También se han utilizado agentes anti-oxidantes, anti-inflamatorios y neuroprotectores con resultados negativos. Medicamentos que actúan sobre alteraciones del metabolismo de la tiamina se han utilizado con resultados contradictorios. Asimismo se han obtenido resultados dispares con «cocktail de medicamentos» para tratar

múltiples cascadas patogénicas. Actualmente se están estudiando agentes terapéuticos insulino sensibilizantes como metformina y agonistas para PPAR γ , así como moléculas insulino miméticas como GLP-1, exenatida y liraglutida (5). Es importante que las moléculas que sean utilizadas en los ratones transgénicos a título experimental tengan actividad neuroprotectora y capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, así como que estas drogas puedan ser administradas antes que desaparezcan las dianas celulares sobre las que actúan.

DISEÑO EXPERIMENTAL PARA EL ESTUDIO DEL HIPOMETABOLISMO CEREBRAL DE GLUCOSA Y DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

El diseño experimental de este proyecto de investigación descansa sobre tres grandes apartados (Fig. 2). En primer lugar se analizó el metabolismo cerebral de glucosa de ratones controles y transgénicos tau utilizando una técnica de micro tomografía por emisión de positrones (microPET) con 18F-desoxiglucosa. En el segundo aspecto desarrollado se estudió la expresión de los genes implicados en el metabolismo cerebral de glucosa (transportadores, enzimas fosforilantes de glucosa y componentes de rutas metabólicas), receptor de insulina y sus transductores y sensores metabólicos cerebrales. La localización en las rutas metabólicas, vía de recepción y transducción de señales de insulina y sensores

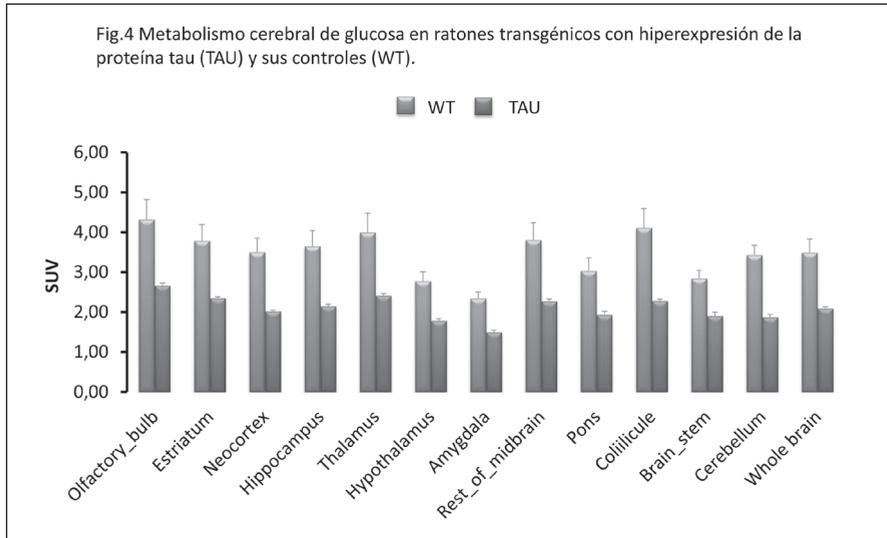




metabólicos cerebrales, de los genes estudiados se especifican en la Fig. 3. En tercer lugar la determinación de la resistencia periférica global a la insulina se valoró tras la administración intraperitoneal de glucosa (2 g/Kg de peso corporal) en los dos grupos de ratones y la valoración de la hexosa en sangre antes y después de su administración. La evaluación tisular de resistencia central a la insulina se llevó a cabo en cerebro y la periférica en hígado mediante el análisis del receptor de insulina y de sus transductores, sensores metabólicos y enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa con la técnica de inmunotransferencia (Western Blot).

METABOLISMO CEBRAL DE GLUCOSA EN RATONES TRANSGÉNICOS CON TAUTOPATÍA Y SUS CONTROLES

El metabolismo cerebral de glucosa en los dos grupos de ratones se determinó, mediante el análisis de neuroimagen obtenida por tomografía con emisión de positrones (PET) tras el uso de 18-Flúor Desoxiglucosa (FDG). En todas las áreas cerebrales estudiadas (Fig. 4) observamos una reducida captación de FDG en el grupo de animales con hiperex-

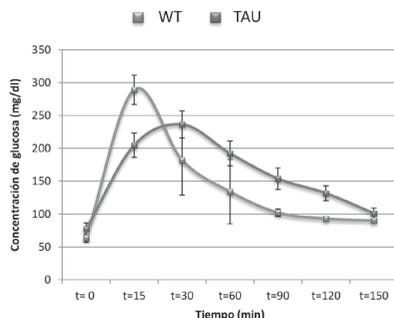


presión de la proteína tau en comparación con sus controles, la cual fue estadísticamente significativa. Estas diferencias fueron especialmente significativas en el hipocampo y en el neocórtex.

El hipometabolismo cerebral de glucosa ha sido descrito en pacientes AD tras el uso de varias técnicas experimentales. Las primeras evidencias de un reducido metabolismo de glucosa se obtuvieron con estudios que determinaban las diferencias arterio-venosas de la hexosa (7). Más tarde, con los estudios de imagen FDG-PET se demostró una disminución significativa del metabolismo cerebral de glucosa (8,9) en las regiones tempo-parietal y cíngulo posterior de pacientes AD y MCI, en etapas tempranas de la enfermedad, lo cual indica que este proceder es un importante marcador del curso patológico, que precede en años las manifestaciones francas de la enfermedad. Dado que el hipometabolismo de glucosa precede en años las primeras manifestaciones clínicas, las pérdidas significativas de neuronas no deberían ser consideradas como responsables de la baja señal de 18FDG-PET. En el mismo orden de ideas, la A β 1-42 cuando se incubaba con rodajas de hipocampo pertenecientes a animales de experimentación, produce una significativa disminución de la captación de la glucosa, lo que parece relacionarse con una alteración de la glucólisis pero no a un cambio de función de las mitocondrias (10).

Conviene resaltar que el hipometabolismo cerebral de glucosa observado en nuestros ratones ocurre al año de edad, un tiempo en el que aún no han desaparecido las neuronas y sinapsis que pueden ser dianas de

Fig.5 Concentraciones de glucosa circulante tras la sobrecarga intraperitoneal de esta hexosa en ratones controles (WT) y con hiperexpresión de la proteína tau (TAU).

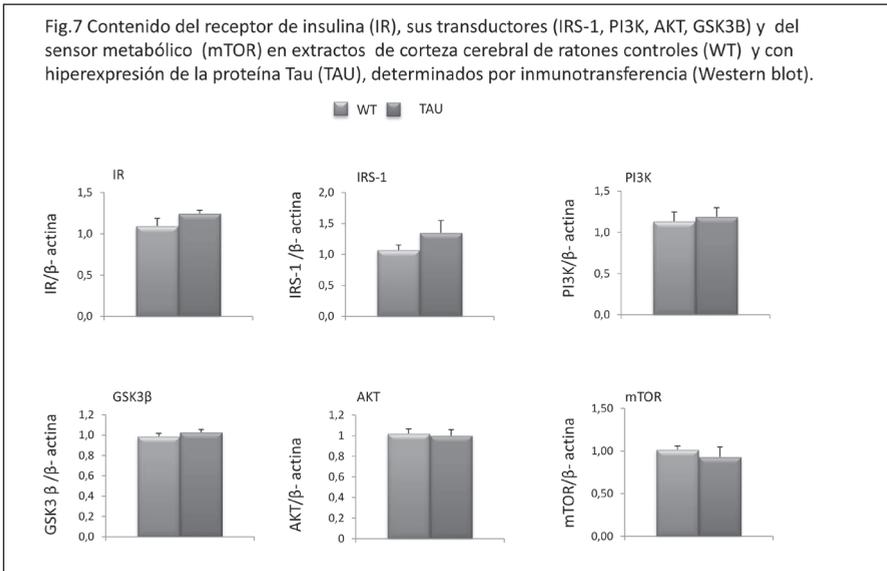
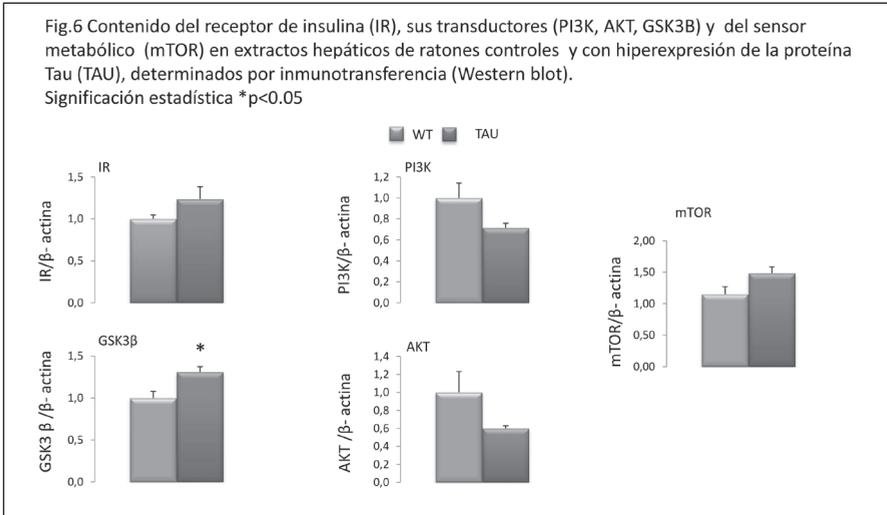


posibles drogas neuroprotectoras. Además la aparición en estos animales del hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia a la acción de la insulina como ocurre en AD puede ser de gran utilidad para investigar sobre esta entidad nosológica pero también para probar nuevos tratamientos terapéuticos.

RESISTENCIA A LA ACCIÓN DE LA INSULINA EN RATONES CON TAUTOPATÍA

Para el estudio de la resistencia a la acción de la insulina en ratones con tautopatía diseñamos tres aproximaciones experimentales mediante, la sobrecarga intraperitoneal de glucosa y valoración posterior de esta hexosa como respuesta global de los grupos control y con tautopatía, estudios tisulares en los tejidos central (cerebro) y periférico (hígado) con objeto de discriminar entre resistencia cerebral y periférica. De acuerdo con la primera de las aproximaciones (Fig. 6) observamos un incremento de las concentraciones de glucosa circulante en los ratones con tautopatía cuando se compararon con el grupo control de animales, lo que podría considerarse como una resistencia a la acción de la insulina.

Cuando estudiamos los receptores de insulina y sus transductores y sensor metabólico en extractos hepáticos de ratones controles y con hiperexpresión de la proteína tau no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, excepto en el caso de la GSK3B hepática de los animales con tautopatía con valores más elevados que



en los controles. Ello sugiere una resistencia periférica a la acción de la insulina que estaría en consonancia con lo encontrado al analizar la resistencia global a la hormona citada más arriba.

En cambio los resultados obtenidos en la corteza cerebral no mostraron diferencias significativas entre los grupos de ratones. Estos datos indican que la valoración de los contenidos totales de las proteínas en estudio no es suficiente para establecer una valoración de la resistencia a

la insulina. Por este motivo se sugiere la determinación de las fosforilaciones en tirosina o serina de componentes como el receptor de insulina, IRS-1 y PI3K que puede aportar un sentido más funcional.

La alteración cerebral del metabolismo de la glucosa es un hallazgo fisiopatológico que puede preceder en décadas a las manifestaciones patológicas (11). Se ha propuesto la hipótesis de que (4) la alteración del metabolismo cerebral de glucosa, especialmente el metabolismo de la tiamina y la resistencia a la insulina, pueden facilitar la acumulación de A β y la hiperfosforilación de tau, así como otros muchos otros factores patogénicos que podrían conducir a la disfunción patológica cerebral en AD. Estas cascadas fisiopatológicas incluyen los factores inflamatorios, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, apoptosis, excitotoxicidad e hiperactivación de proteínas cinasas, todos los cuales están implicados en la disfunción cognitiva (4).

CUANTIFICACIÓN DEL ARN MENSAJERO MEDIANTE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA A TIEMPO REAL (QPCR)

La expresión génica del receptor de insulina y sus transductores, sensores metabólicos, transportadores y enzimas fosforilantes de glucosa y enzimas presentes en rutas metabolizadoras de glucosa, de cerebros de

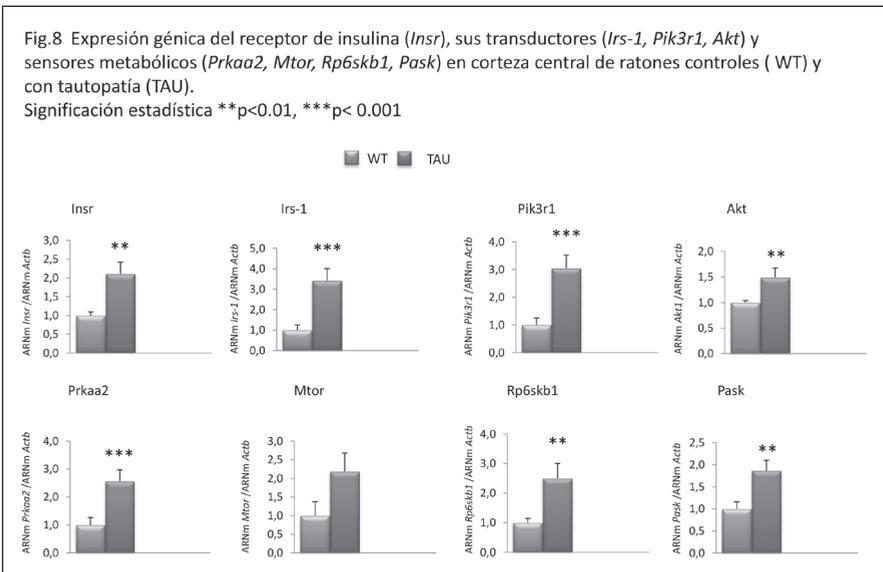
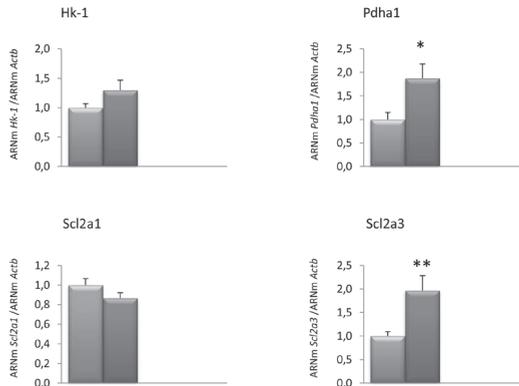


Fig.9 Expresión génica de la enzima fosforilante de glucosa (*Hk-1*), de *Pdha1* y de transportadores de glucosa 1 y 3 (*Slc2a1*, *Slc2a3*) en corteza central de ratones controles (WT) y con tautopatía (TAU).
Significación estadística * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$



ratones controles y con tautopatía se muestran en las Figuras 8 y 9. A excepción hecha de las expresiones en Mtor y SLC2A1, en los casos restantes se observó una elevación estadísticamente significativa en la corteza cerebral de los ratones con tautopatía. Estos resultados podrían ser la expresión de un efecto rebote, ya que la hiperexpresión génica no se corresponde con la falta de modificaciones en los contenidos de las proteínas correspondientes en ambos grupos de ratones. No obstante nuevos estudios podrían suministrar una información adicional de interés.

En resumen podemos afirmar que nuestros resultados muestran que en los ratones con tautopatía que hemos estudiados se manifiestan el hipometabolismo cerebral de glucosa y la resistencia global a la acción de la insulina que también se manifiestan en AD, lo cual puede ser de gran importancia para la realización de estudios futuros relacionados con esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual, Madrid, así como por el Ciber de Diabetes Y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) y por el Instituto de Investigaciones Sanitarias del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bosco D., Fava A., Plastino M., Montalcini T., Pujia A. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Cell Mol Med* (2011) 15 (9): 1807-21.
- 2.- Citron M. Alzheimer's disease: treatments in discovery and development. *Nat Neurosci* (2002) 5 (Suppl): 1055-7.
- 3.- Correia S C., Santos R X, Carvalho C, Cardoso S., Candeias E., Sandos M S. y col. Insulin signaling, glucose metabolism and mitochondria: major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. *Brain Res* (2012) 1441: 64-78.
- 4.- Chen Z., Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol* (2013) 108: 21-43.
- 5.- Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac, J M. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology* (2014) 5: 1664-2392.
- 6.- Blázquez E., Velázquez E., Le Baut Y., Hurtado-Carneiro, V., Gutierrez-Nogués A., Ruiz-Albusac, J M. Acciones de la insulina sobre el cerebro sano o enfermo. *Anal Real Acad Natl Med Esp* (2016) CXXXIII: 185-214.
- 7.- Hoyer S., Oesterreich K., Wagner O. Glucose metabolism as the site of the primary abnormality in early-onset dementia of Alzheimer type? *J Neurol* (1988) 235: 143-148.
- 8.- Costantini L C., Barr L J., Vogel J L., Henderson S T. Hypometabolism as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* (2008) 2: S16.
- 9.- Cristobal J., García-García L., Delgado M., Pérez M., Pozo M A., Medina M. Longitudinal assessment of a transgenic animal model of tauopathy by FDG-PET imaging. *J Alzheimer's Dis* (2014) 40 Suppl 1: S79-89.
- 10.- Zilberter M., Ivanov A., Ziyatdinova S., Mukhtarov M., Malkov A., Alpar A., Tortoriello G., Botting C H., Fulop L, Osypov A A., Pitkanen A., Tanila H., Harkany T., Zilberter Y. Dietary energy substrates reverse early neuronal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. (2013)125: 157-71.
- 11.- Efendic S., Luft R., Wajngot A. Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* (1984) 5 (3): 395-410.

**INTEGRANDO LAS ÓMICAS Y SU CONTEXTOS
EN CÁNCER: TSISUNÓMICA**

***INTEGRATING ÓMICS IN THE TISSUE CONTEXT
IN CANCER: TISUNOMICA***

Por el Excmo. Sr. D. SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL AGÜERAS

Académico de Número

Resumen

Los tumores malignos muestran un marcado grado de heterogeneidad morfológica, molecular y proteínómica. Dicha variabilidad está muy relacionada con factores microambientales y la localización del tumor. La activación de alteraciones genéticas es muy tisular dependiente, pocos tumores tienen alteraciones genéticas disitintivas. Importantemente, la activación de biomarcadores y de los factores de señalización es heterogénea en el tumor primario y en las metástasis y recidivas. Por ello, entendemos que la correcta evaluación de los tumores requiere un sistema que integre tanto la información morfológica como, molecular y proteica, en un contexto clínico y anatomopatológico, donde se pueda valorar la heterogeneidad intratumoral. Por ello proponemos el término de tisunómica donde el diagnóstico estará contextualizados en cada tumor basado en la complementación de los datos patológicos, moleculares, clínicos.

Abstract

Malignant tumors show a marked degree of morphological, molecular and proteomic heterogeneity. This variability is closely related to microenvironmental factors and the location of the tumor. The activation of genetic alterations is very tissue dependent and only few tumors have distinct genetic alterations. Importantly, the activation state of proteins and signaling factors is heterogeneous in the primary tumor and in metastases and recurrences. Therefore, we understand that the correct evaluation of tumors requires a system that integrates both morphological and molecular and protein information in a clinical and anatomy-pathological context, where intratumoral heterogeneity can be assessed. Therefore we propose the term tisunómica where the diagnosis will be contextualized in each tumor based on the complementation of the pathological, molecular, clinical data.

INTRODUCCIÓN

La ingente variedad y heterogeneidad tumoral existente hace prácticamente inasumible entender el cáncer con los paradigmas actuales. El cáncer es una enfermedad multifactorial, con múltiples alteraciones genéticas que deparan una gran variabilidad y heterogeneidad, tanto fenotípica como molecular. Asimismo es clave la influencia del medio ambiente, incluyendo los fibroblastos, células histiocitarias, inflamatorias, linfoides, endoteliales (1,2). Dada esta heterogeneidad, tanto inter como intratumoral, es cuestionable el diagnóstico de los tumores y de los parámetros pronósticos y dianas terapéuticas en pequeñas biopsias (3).

Situación actual del diagnóstico patológico oncológico

Como se decía anteriormente, la gran variabilidad tumoral implica que haya más de 250 tipos tumorales diferentes y miles de variantes descritas (4). A esa complejidad se añade la variabilidad intratumoral, y durante el desarrollo de las metástasis y tras las recidivas y tratamientos (Fig. 1). Se ha comprobado que hay decenas de alteraciones genéticas que varían de un paciente a otro, incluso teniendo el mismo tipo de tumor, y que la expresión de las alteraciones genéticas está muy condicionada por el entorno microambiental y las situaciones de estrés celular, como pueden ser situaciones de hipoxia, estrés oxidativo, falta de nutrientes, tratamientos de quimioterapia, radioterapia, etc. Por tanto, a las alteraciones genéticas hay que sumar los factores epigenéticos y locales (1). A dicha complejidad del cáncer hay que añadir que, para que las células se hagan invasivas y den metástasis, tienen que adquirir alteraciones genéticas en más de 10 grandes vías bioquímicas que alteran su función fisiológica normal (5). Tienen que ser células con autonomía de crecimiento, resistentes a la apoptosis, inducir angiogénesis, capaces de infiltrar localmente,... El paradigma actual, basado en la teoría somática clonal, se basa en que el desarrollo del tumor es clonal, a partir de células que van adquiriendo las alteraciones genéticas de forma progresiva durante el crecimiento tumoral (Fig. 1).

Hoy en día hay otras hipótesis, como la que hemos planteado nosotros, en la que se propone que hay cooperación clonal, es decir, que tiene que haber clones tumorales con alteraciones genéticas que tienen que ser complementarias y sinérgicas, para que la suma de ellas en los respecti-

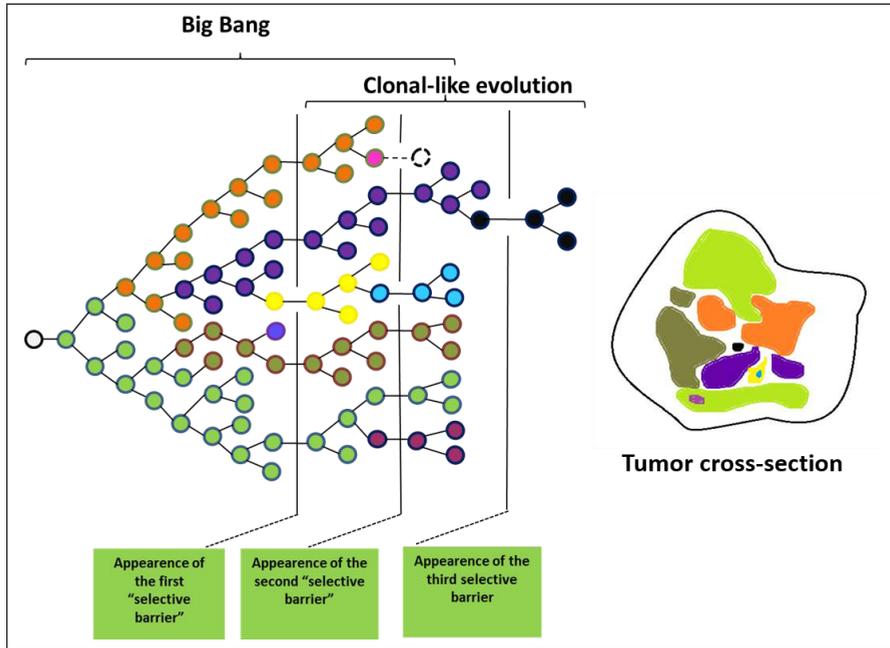


Figura 1. Tumores y progresión tumoral. El paradigma actual de la formación de los tumores es a partir de clones tumorales que van creciendo y adquiriendo nuevas alteraciones moleculares. Esta acumulación produce clones con alteraciones diferentes. Si hiciéramos un corte tangencial a un tumor, se podrían distinguir áreas con alteraciones oncogénicas diversas.

vos clones permita una simbiosis tumoral, cuya suma sea la responsable de las propiedades de invasividad y metástasis (Fig. 2).

A dicha cooperación clonal hay que añadir las citoquinas y factores liberados por las células del microambiente, así como la importancia cada vez más creciente de los exosomas o vesículas extracelulares liberadas por clones tumorales u otro tipo de células que transmiten señales y factores a otras células, incluso a distancia (6,7).

El problema actual

El sesgo del diagnóstico histopatológico y molecular.

En primer lugar, dada la heterogeneidad intratumoral un problema es la representatividad de la muestra biopsica que se estudia anatómicamente y/o molecularmente. De ello se deduce que puede haber

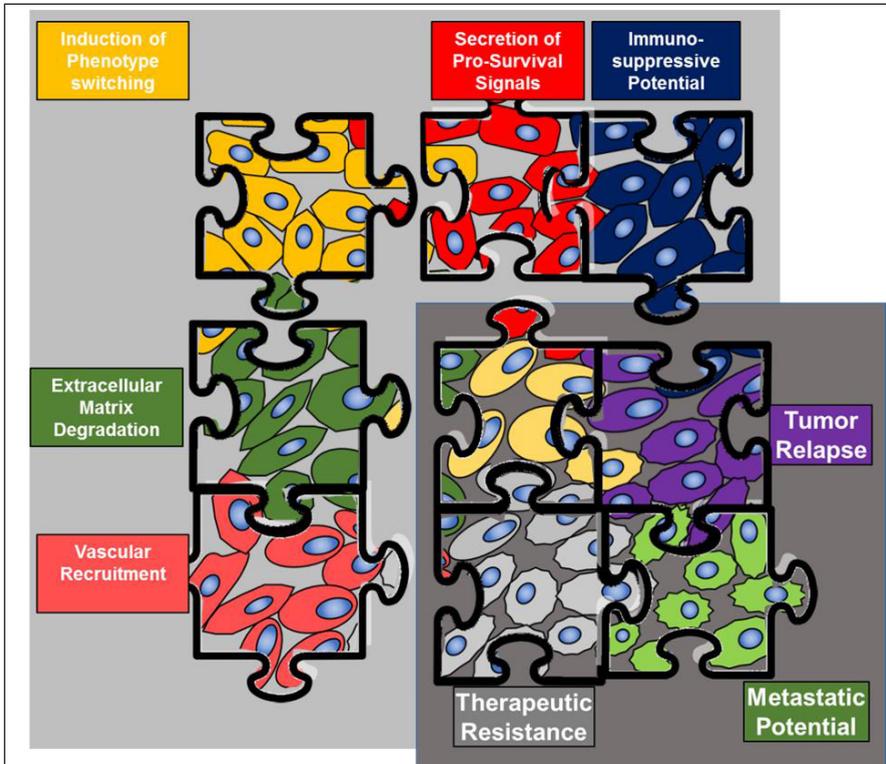


Figura 2. Los clones como un consortium y puzle celular. Nosotros proponemos que los diversos clones tumorales cooperan en la formación de los tumores compartiendo factores que les favorece conjuntamente el crecimiento, la invasividad y el desarrollo de metástasis.

falsos negativos, porque se sabe que no todas las alteraciones genéticas están presentes en todo el tumor; así como resultados positivos de biomarcadores en los que se sabe que no están tampoco representados en toda la tumoración. En estos casos, como sucede en muchos pacientes, se suelen encontrar respuestas parciales durante unos meses y luego el tumor recidiva, bien adquiriendo resistencia a dichos tratamientos específicos, o bien por el crecimiento de aquellas áreas donde no estaba presente la alteración genética (8,9,10).

Un segundo gran problema que tenemos actualmente es la discordancia existente entre la evaluación molecular, tanto a nivel de DNA como de RNA, con la expresión proteica de las alteraciones moleculares y biomarcadores. Hay trabajos donde demuestran que, por ejemplo, en cáncer de mama, puede haber una discordancia de la clasificación de los subtipos

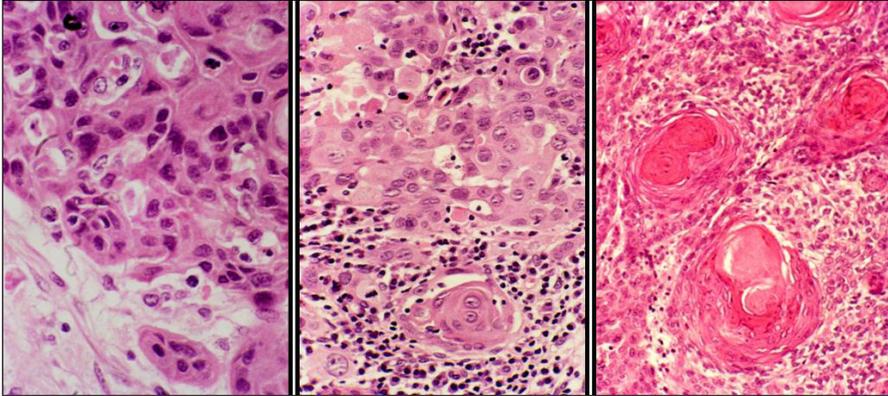


Figura 3. Ejemplos de carcinomas escamosos bien, moderada y poco diferenciados histológicamente.

de adenocarcinoma de hasta el 50% de los casos entre las clasificaciones basadas en los arrais de expresión versus el estudio de expresión inmunohistoquímica de las proteínas más representativas (11).

En tercer lugar, es lo que en ciertos ámbitos oncológicos se pregona como la clasificación tumoral basada en el diagnóstico molecular. En este sentido, hay una tendencia en determinados grupos oncológicos en hacer estudios moleculares de las dianas terapéuticas, independientemente del tipo tumoral y del contexto histológico. Por ejemplo, valoran si tiene mutaciones de BRAF, EGFR, de HER-2, translocaciones de ALK,..., con la idea de dar los tratamientos específicos, independientemente de su localización. Esta idea que a priori parecía razonable, se está viendo que no en todos los casos tiene efecto positivo en la respuesta terapéutica, dado que el contexto tisular es muy importante en muchas de estas alteraciones genéticas. Por ejemplo, los inhibidores de BRAF ejercen un efecto relevante clínico a nivel de los melanomas, mientras que los mismos inhibidores contra las mismas mutaciones de BRAF en adenocarcinomas de colon pueden tener hasta un efecto rebote fomentando la agresividad de los tumores (12). Otros ejemplos semejantes se han visto a nivel de traslocaciones de ALK en neuroblastomas (13), etc y recientemente con inhibidores del Her2 (neratinib) que muestra efectos dispares según la localización y el tipo de tumor con mutaciones/amplificaciones del Her2 (14); por ejemplo, no se ha encontrado ningún tipo de respuesta en carcinomas de vejiga o de colon. Por tanto, el contexto tisular y el tipo tumoral, parece ser importante a la hora de valorar los efectos clínicos de muchos inhibidores de determinadas alteraciones oncogénicas.

La solución

Integrar los datos anatomopatológicos, radiológicos, moleculares y de expresión en el contexto clínico.

Por muchas razones, y especialmente por la heterogeneidad intratumoral y porque el tumor son más que los clones, un auténtico consorcio de células tumorales y de células y factores del microambiente, etc. pensamos que el diagnóstico tumoral tiene que ser integrado, teniendo en cuenta la localización y el tipo de tumor (15).

Esta aproximación tisular específica lo apoyan diversos argumentos como pueden ser los siguientes:

1- Hay alteraciones oncogénicas que son muy específicas de determinados tipos tumorales y tejidos. Por ejemplo mutaciones del gen APC en cáncer en los tumores de colon, mutaciones del gen VHL en carcinomas renales de células claras, las traslocaciones del BCR/ABL en las leucemias mieloides crónicas, ... Es difícil de entender como las mutaciones del VHL se ven en prácticamente casi todos los carcinomas renales de células claras y no en tumores en otras localizaciones. Una de las explicaciones puede ser la diferente configuración o disposición de los cromosomas en interfase en las células que hacen que haya áreas cromosómicas más susceptibles de tener reordenamientos o de sufrir mutaciones (15).

2- En segundo lugar hay cientos de alteraciones celulares, cuya expresión por mRNA o proteína varía mucho de unos tumores a otros, según su localización tisular, con diferente asociación pronóstica y con supervivencia, De hecho en los 17 grandes tipos de tumores humanos, se han encontrado más de 2.700 genes alterados, con diferente relevancia pronóstica según su localización. De forma interesante, aquellos genes asociados con la diferenciación celular y con proliferación celular, son los que se asocian con pronóstico en la mayor parte de la mayor parte de los tumores y localizaciones. El tema es que los grupos de genes variaban de una localización o tipo tumoral a otro (16).

3- En el estudio histológico se puede valorar la heterogeneidad intratumoral de las diferentes alteraciones oncogénicas, como puede ser del HER2 en cáncer de mama o de estómago, de la ciclina D1 en los linfomas del manto, ... Asimismo podemos identificar cada vez más alteraciones

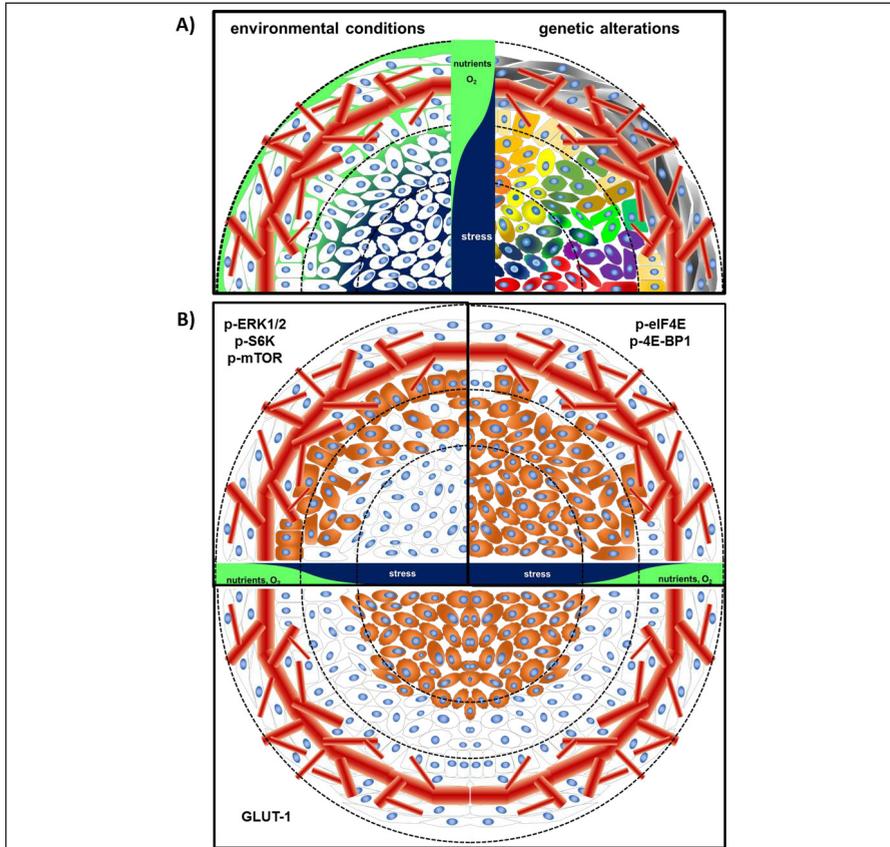


Figura 4. Esquema de la influencia del microambiente en la expresion de factores de señalización.

genéticas, tanto mutaciones, deleciones a paredes alélicas, así como traslocaciones con marcadores inmunohistoquímicos que nos permiten cuantificar el número de células que tienen dicha alteración genética en las secciones tumorales con una mayor reproductibilidad que los estudios basados en análisis del mRNA.

4- A nivel tisular también es posible, validar los subtipos moleculares de muchos de los tumores malignos donde se están haciendo clasificaciones moleculares basadas en los diferentes paneles de genes expresados con correlación clinicopatológica. Por ejemplo, es clásica la clasificación molecular en cáncer de mama, pero también se están haciendo a nivel de cáncer de colon, de pulmón, glioblastomas, meduloblastomas y prác-

ticamente en casi todos los tipos de tumores. Dichas clasificaciones se basan en grandes series, donde van agrupando los grupos de genes más expresados o menos expresados en función de la supervivencia y del pronóstico.

Entendemos que dichos estudios moleculares están aportando una gran información en el conocimiento de muchos tipos de tumores y revelando nuevas alteraciones genéticas o vías bioquímicas alteradas. No obstante es muy difícil su reproductibilidad y adaptación a casos concretos y en pacientes individuales. Por ello se está intentando identificar los subtipos moleculares en base a la expresión proteica de factores que se consideran claves en cada uno de los subgrupos moleculares. En este sentido, a nivel de cáncer de mama, la valoración proteica y niveles de expresión de las hormonas, estrógenos y de progesterona del gen Her2, tanto por inmunohistoquímica o hibridación *in situ*, como de las citoqueratinas basales y de marcador proliferativo Ki67, ayuda a subclasificar los tipos moleculares (17,18). A nivel de tumores de colon, donde la clasificación molecular, con datos de expresión de mRNA, de epigenética, etc., se ha visto como aquellos grupos de peor pronóstico, el denominado tipo mesenquimal son los que no expresan un marcador inmunohistoquímico, un factor de transcripción característico de los tumores de colon como es el CDX2 (19). Por tanto, el estudio inmunohistoquímico de CDX2 ya nos permite categorizar los tumores de peor pronóstico de cáncer de colon. Los otros biomarcadores o dianas terapéuticas en cáncer de colon como KRAS, que sirve para seleccionar pacientes que pueden ser tributarios de tratamiento anti-GFR, no están vinculados a ninguno de los grupos moleculares identificados hoy en día. En el resto de los tumores, subrayar la relevancia también en los meduloblastomas, unos tumores fundamentalmente infantiles a nivel del cerebelo. Con la misma morfología se han encontrado al menos cuatro grandes tipos de meduloblastomas con pronósticos muy diferentes. Tenemos varios marcadores que nos permiten identificar tumores que pueden tener un pronóstico muy aceptable, que son positivos para betacatenina, de aquellos que tienen un pronóstico mucho peor, negativos para la betacatenina y positivos para el gen c-MIC (20).

5. Dentro del contexto tisular, es importante la evaluación del entorno. La importancia del componente inflamatorio cada día más relevante, tanto a nivel linfocitario como a nivel de leucocitos neutrófilos. La excepcional importancia hoy en día del estudio de los denominados inmuno

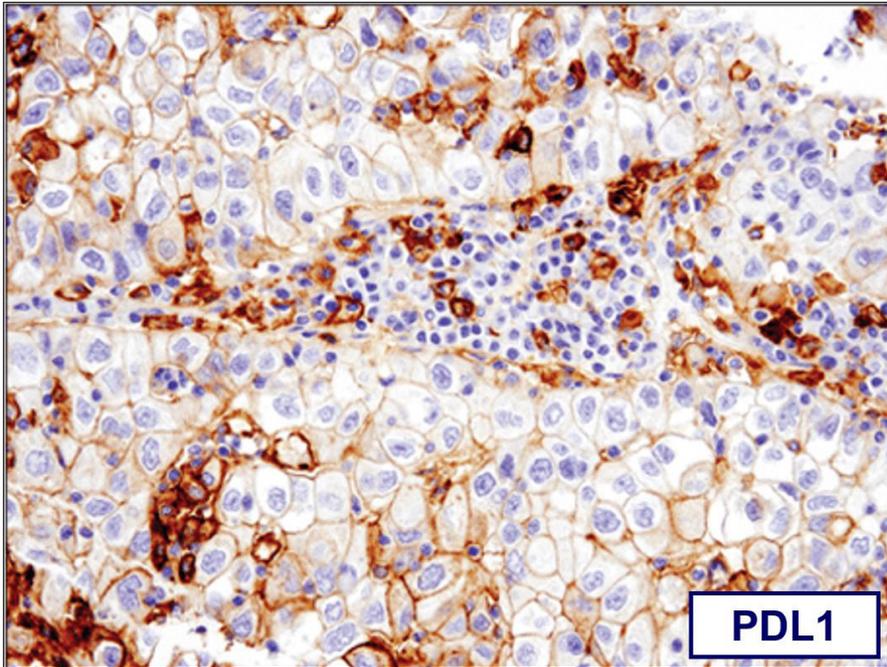


Figura 5. Expresión de la proteína PDL1, clave de la respuesta inmune antitumoral.

check-points, como el PDL1 (Fig. 5) que es una forma de poder seleccionar pacientes para tratamientos inmunológicos, ...(21,22)

6. Y por último indicar que en el contexto tisular es relevante estudiar otras alteraciones adyacentes al tumor. Es lo que se llama la cancerización de campo, donde los patólogos hace años estamos valorando lesiones pre neoplásicas, áreas con displasia de diverso grado, carcinomas in situ, ... Asimismo pólipos con diferentes grados de displasia, etc., que se entiende puede ser relevante para entender los mecanismos más globales de carcinogénesis en dicha área u órgano, así como para poder anticipar la evolución o recidiva de los tumores. Es importante resaltar que también hay alteraciones moleculares en células que pueden ser normales citológicamente, rodeando al tumor. De hecho se están viendo decenas de mutaciones en células «normales» de próstata, mama, pulmón en torno a las áreas tumorales. Esto es muy relevante en el sentido de que puede llevar al diagnóstico de falsos positivos en aquellas muestras diagnosticadas solamente con estudios moleculares, fuera del contexto histopatológico (15, 23).

Perspectivas

Cómo integrar los datos clínicos radiológicos moleculares y de expresión en el contexto patológico?

El correcto diagnóstico del tumor debe seguir, pensamos, un orden claro y tener en cuenta los siguientes factores:

1. En primer lugar, determinar el tipo histológico lo más exacto posible.

2. Subtipificar los tumores según el grado histológico de malignidad en tumores de alto grado o bajo grado de malignidad, así como su índice proliferativo con marcadores como el Ki67.

3. Evaluar a nivel del tumor la expresión bien por proteína o por FISH (mRNA, translocaciones), las afectaciones oncogénicas asociadas con pronóstico, diagnóstico o tratamiento.

4. La implementación de técnicas de diagnóstico molecular inmunohistoquímico múltiples (multiplexing) tanto a nivel de proteína como a nivel de MRNA. En este sentido ya hay sistemas que permiten la detección de múltiples factores de forma concomitante en las mismas secciones histológicas e incluso se están desarrollando sistemas de espectrofotometría de masas in situ, donde se podrán detectar decenas de proteínas con sus niveles de expresión respectivos (Fig. 6).

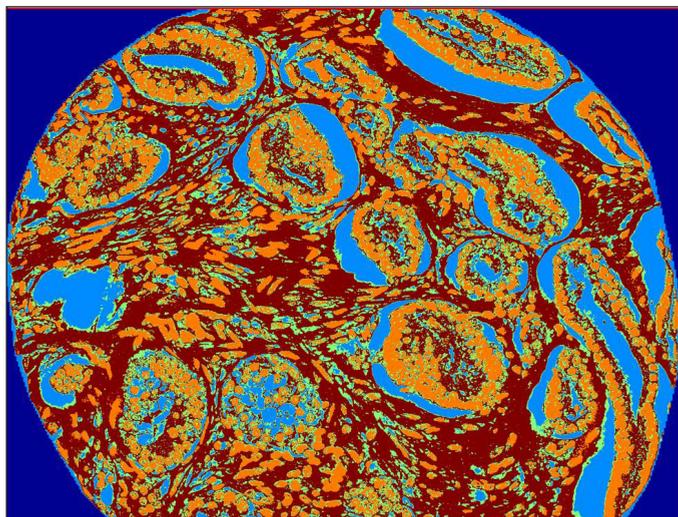


Figura 6. Ejemplo de la expresión de varias proteínas por inmunofluorescencia multicolor.

5. Todo el estudio integrado anatomopatológico y de expresión también entendemos que se está avanzando mucho con la aplicación de la inteligencia artificial (deep learning) (Fig. 7). Se están enseñando a softwares la interpretación de las imágenes histológicas, de los patrones de expresión y su correlación pronóstica. Dicha aproximación, que a nivel radiológico está más avanzada, entendemos que a nivel del diagnóstico puede ser relevante dado que permitirá disminuir la discordancia de diagnóstico entre unos patólogos y otros, y se entiende que el software podrá ayudar a priorizar diagnósticos diferenciales en función de las características que se le hayan podido introducir al sistema (24,25).

6. Por último indicar que el estudio de muchos de estos factores que están activados o inactivados en los tumores, tendrá que ser contextualizado por expertos en bioinformática y en biología de sistemas. Entender cuáles son los factores claves y dianas terapéuticas en un paciente, y un determinado tipo de tumor con las alteraciones genéticas que se han diagnosticado, va a ser básico y para ello dada la gran complejidad de los circuitos celulares, bioquímicos, tienen que ser ya modelos matemáticos y de biología de sistemas, los que puedan identificar aquellos nodos o factores que realmente son claves en el control de la proliferación celular (26,27,28,29).

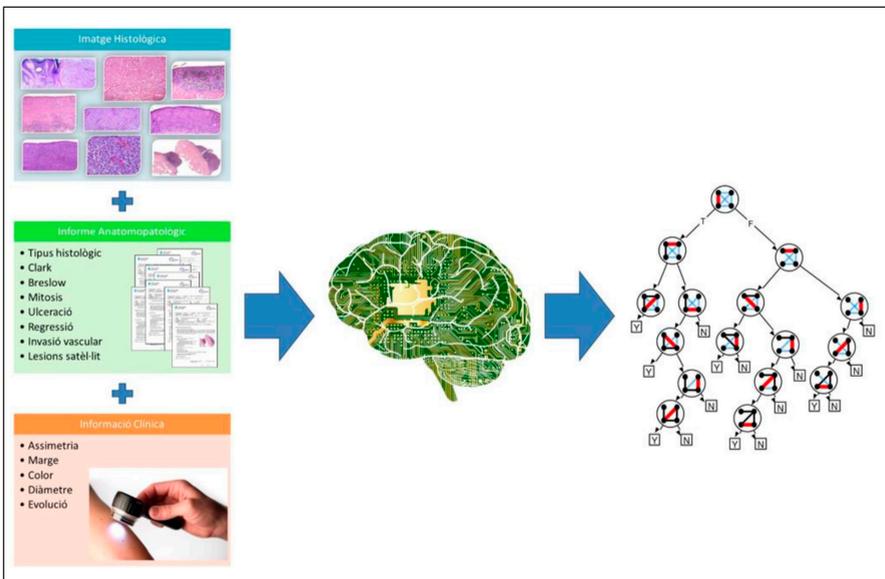


Figura 7. inteligencia artificial. Esquema de como los softwares pueden aprender de la información que les introducimos de imágenes y datos clínicos

En conclusión

Los tumores muestran un marcado grado de heterogeneidad morfológica, molecular y proteínica, una estrecha relación con factores microambientales y por ello entendemos que la correcta evaluación de los tumores requiere un sistema que integre tanto la información morfológica como molecular y proteica en un contexto clínico y en el de la heterogeneidad intratumoral. Por ello proponemos el término de tisunómica donde el diagnóstico estará basado en la complementación de los datos patológicos, moleculares, clínicos y contextualizados en cada tumor y en su grado de herogeneidad.

Por último, el tema de la biopsia líquida que se perfila de gran importancia en el diagnóstico de tumores de difícil accesibilidad o cuyas biopsias puedan conllevar una morbilidad relevante. El estudio de alteraciones oncogénicas en sangre, líquido cefalorraquídeo u otras localizaciones puede permitir monitorizar los tratamientos, detectar recidivas precoces y valorar la presencia de heterogeneidad molecular, factores de resistencia al tratamiento (30,31,32)

REFERENCES

1. Ramon Y Cajal S, Capdevila C, Hernandez-Losa J, De Mattos-Arruda L, Ghosh A, Lorent J, Larsson O, Aasen T, Postovit LM, Topisirovic I. 2017. Cancer as an ecomolecular disease and a neoplastic consortium. *Biochim Biophys Acta* 1868: 484-99.
2. Marta Bertolaso. Philosophy of Cancer . In the series History, Philosophy and Theory of the life Sciences. Edited by Springer, Netherlands, 2016.
3. Rybinski B, Yun K. Addressing intra-tumoral heterogeneity and therapy resistance. *Oncotarget*. 2016;7(44):72322-42.
4. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Surgical Pathology 10th Edition. 2012.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011. pp. 646-74.
6. Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell*. 2016 Mar 10;164(6):1226-1232.
7. Shang M, Ji JS, Song C, Gao BJ, Jin JG, Kuo WP, Kang H. Extracellular Vesicles: A Brief Overview and Its Role in Precision Medicine. *Methods Mol Biol*. 2017;1660:1-14.
8. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, *et al*. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med*. 2012;366(10):883-92.
9. Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, Wedge DC, Song X, Zhang J, Seth S, Chow CW, Cao Y, Gumbs C, Gold KA, Kalhor N, Little L, Mahadeshwar H, Moran

- C, Protopopov A, Sun H, Tang J, Wu X, Ye Y, William WN, Lee JJ, Heymach JV, Hong WK, Swisher S, Wistuba II, Futreal PA. Intratumor heterogeneity in localized lung adenocarcinomas delineated by multiregion sequencing. *Science*. 2014 Oct 10;346(6206):256-9.
10. Gerlinger M, Horswell S, Larkin J, Rowan AJ, Salm MP. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nat Genet*. 2014;46(3):225-33.
 11. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012 Oct;38(6):698-707.
 12. Prahallad A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, Beijersbergen RL, Bardelli A, Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*. 2012 Jan 26;483(7387):100-3.
 13. Claeys S, Denecker G, Cannoodt R, Kumps C, Durinck K, Speleman F, De Preter K. Early and late effects of pharmacological ALK inhibition on the neuroblastoma transcriptome. *Oncotarget*. 2017 Nov 6;8(63):106820-106832.
 14. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, Juric D, Quinn DI, Moreno V, Doger B, Mayer IA, Boni V, Calvo E, Loi S, Lockhart AC, Erinjeri JP, Scaltriti M, Ulaner GA, Patel J, Tang J, Beer H, Selcuklu SD, Hanrahan AJ, Bouvier N, Melcer M, Murali R, Schram AM, Smyth LM, Jhaveri K, Li BT, Drilon A, Harding JJ, Iyer G, Taylor BS, Berger MF, Cutler RE Jr, Xu F, Butturini A, Eli LD, Mann G, Farrell C, Lalani AS, Bryce RP, Arteaga CL, Meric-Bernstam F, Baselga J, Solit DB. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018 Feb 8;554(7691):189-194.
 15. Schneider G, Schmidt-Supprian M, Rad R, Saur D. 2017. Tissue-specific tumorigenesis: context matters. *Nat Rev Cancer* 17: 239-53.
 16. Uhlen M, Zhang C, Lee S, Sjöstedt E, Fagerberg L, Bidkhorji G, Benfeytas R, Arif M, Liu Z, Edfors F, Sanli K, von Feilitzen K, Oksvold P, Lundberg E, Hober S, Nilsson P, Mattsson J, Schwenk JM, Brunnström H, Glimelius B, Sjöblom T, Edqvist PH, Djureinovic D, Micke P, Lindskog C, Mardinoglu A, Ponten F. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science*. 2017 Aug 18;357(6352).
 17. Heng YJ, Lester SC, Tse GM, Factor RE, Allison KH, Collins LC, Chen YY, Jensen KC, Johnson NB, Jeong JC, Punjabi R, Shin SJ, Singh K, Krings G, Eberhard DA, Tan PH, Korski K, Waldman FM, Gutman DA, Sanders M, Reis-Filho JS, Flanagan SR, Gendoo DM, Chen GM, Haibe-Kains B, Ciriello G, Hoadley KA, Perou CM, Beck AH. The molecular basis of breast cancer pathological phenotypes. *J Pathol*. 2017 Feb;241(3):375-391. PMID:27861902.
 18. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61-70.
 19. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Aug;140(8):806-14.
 20. Trinh A, Trumpi K, De Sousa E, Melo F, Wang X, de Jong JH, Fessler E, Kuppen PJ, Reimers MS, Swets M, Koopman M, Nagtegaal ID, Jansen M, Hooijer GK, Offerhaus GJ, Kranenburg O, Punt CJ, Medema JP, Markowitz

- F, Vermeulen L Practical and Robust Identification of Molecular Subtypes in Colorectal Cancer by Immunohistochemistry. *Clin Cancer Res.* 2017 Jan 15;23(2):387-398.
21. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy SL. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):821-31.
 22. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity.* 2013 Jul 25;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012. Review. PMID:23890059.
 23. Madore JI, Vilain RE, Menzies AM, Kakavand H, Wilmott JS, Hyman J, Yearley JH, Kefford RF, Thompson JF, Long GV, Hersey P, Scolyer RA PD-L1 expression in melanoma shows marked heterogeneity within and between patients: implications for anti-PD-1/PD-L1 clinical trials. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 May;28(3):245-53.
 24. Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nat Rev Cancer.* 2018 Jan;18(1):19-32.
 25. Yu KH, Zhang C, Berry GJ, Altman RB, Ré C, Rubin DL, Snyder M. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun.* 2016 Aug 16;7:12474.
 26. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017 Feb 2;542(7639):115-118.
 27. Paul JM, Templeton SD, Baharani A, Freywald A, Vizeacoumar FJ. 2014. Building high-resolution synthetic lethal networks: a 'Google map' of the cancer cell. *Trends Mol Med* 20: 704-15.
 28. Werner HMJ, Mills GB, Ram PT. Cancer Systems Biology: a peek into the future of patient care? *Nat Rev Clin Oncol.* Nature Publishing Group; 2014;11(3):167-76.
 29. Kiel C, Serrano L. Structural data in synthetic biology approaches for studying general design principles of cellular signaling networks. *Structure [Internet]. Elsevier Ltd;* 2012;20(11):1806-13.
 30. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Horswell S, Mitter R, Sakarya O, Constantin T, Salari R, Kirkizlar E, Sigurjonsson S, Pelham R, Kareht S, Zimmermann B, Swanton C. Detection of ubiquitous and heterogeneous mutations in cell-free DNA from patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2016 May;27(5):862-7.
 31. Buder A, Tomuta C, Filipits M. The potential of liquid biopsies. *Curr Opin Oncol.* 2016 Mar;28(2):130-4.
 32. De Mattos-Arruda L, Cortes J, Santarpia L, Vivancos A, Tabernero J, Reis-Filho JS, Seoane J. 2013. Circulating tumour cells and cell-free DNA as tools for managing breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 10: 377-89.

SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR

DÍA 24 DE OCTUBRE DE 2017

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

Discurso del Dr. D. DIEGO MURILLO CARRASCO

Presidente Fundación A.M.A.

**SITUACIÓN DE LA RESPONSABILIDAD CIVIL
PROFESIONAL DE LOS MÉDICOS EN ESPAÑA**

Laudatio por el Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

LAUDATIO DE D. DIEGO MURILLO CARRASCO

Excmo. Sr. D. JOSÉ ANTONIO CLAVERO NÚÑEZ

Académico de Número

Conocí a Diego Murillo hace muchos años, más de treinta, en Marrakech, donde se celebraba una reunión de Ginecólogos para tratar de las Anemias Gravídicas. Marrakech es un bonito sitio de encuentro para iniciar una amistad sincera, que quedó estrechada sin dilación, por los vínculos profesionales que nos unían. Y eso fue exactamente lo que sucedió. Desde entonces hemos seguido manteniendo una buena relación tanto directa, de cara a cara, como también indirecta, a través de unos amigos comunes en Pontevedra. Por este motivo me sentí gratamente sorprendido cuando Diego me pidió que hiciese esta Laudatio en el día que se le impone la Medalla de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina. Es un placer querido amigo porque, entre otras cosas, me has obligado en escarbar más en tu vida, y he descubierto facetas en ti, que me han incrementado el aprecio y la consideración que ya te tenía.

Empezaré esta Laudatio, siguiendo una tradición, que se ha convertido en el protocolo, por unas notas biográficas para que sirvan de presentación ante los que nos escuchan.

Diego Murillo Carrasco nace el día 2 de Junio de 1939 en Zalamea la Serena, provincia de Badajoz, lugar que puede presumir de un ciudadano ilustre y real, no ficticio, como lo fue el alcalde de esa localidad, genialmente ideado por Calderón de la Barca. Su padre, también médico, se trasladó a Pontevedra cuando él tan solo tenía tres años, por lo que se considera un gallego en todos los aspectos. Siguiendo los pasos paternos estudió medicina en la Universidad de Santiago de Compostela, donde también hizo la especialidad de Ginecología y Obstetricia con el Profesor Novo González, una de las grandes figuras de la medicina de su época. Empezó a ejercer en 1.968, y desde entonces, se ha dedicado en cuerpo y

alma a su profesión, que ha tenido que simultanear en los últimos años con otras facetas de su trabajo. Ese mismo año se casó con Guadalupe Solís, extremeña y enfermera, y entre los dos han creado una estrecha y unida familia integrada por sus cinco hijos, Diego, Raquel, Lupe, José y Alfonso. Su familia es el norte de su vida, y el oasis donde descansa cuando se lo permite su intensa y azarosa vida.

Hasta ahora vemos a un joven Diego Murillo centrado en dos objetivos fundamentales, de una parte crear una familia muy unida, y de otra parte ejercer la medicina como un buen profesional. Pero ¿Por qué eligió dedicarse a la Obstetricia y Ginecología en el año 1964? Yo creo por experiencia, que se trata de una de ramas más absorbentes y estresantes que había, y hablo del pasado porque actualmente las cosas han cambiado y se han suavizado mucho. Los obstetras de ahora trabajan en equipos que se alternan para disfrutar de las festividades, e incluso para evitar los frecuentes partos nocturnos. Pero antes no era así. Siendo la única rama de la medicina donde un solo médico atiende simultáneamente a dos pacientes, la madre y el feto, tan solo contaba con la ayuda de la comadrona y de un estetoscopio. Ni tan siquiera existían las inducciones del parto ni la anestesia epidural, que suele acortar la duración de esta largo y tedioso proceso. Ni por supuesto los monitores ni el Neonatólogo. Entonces había que consolar y animar a la mujer en cada contracción uterina hasta que nacía su hijo, del que nos hacíamos cargo nosotros. Durante esos momentos cruciales se establecía una conexión de sentimientos entre la paciente y el médico, que eran una mezcla de amistad y cariño sincero. Por eso la Obstetricia, pese a su esclavitud y la tensión emocional que implicaba, era una profesión maravillosa, la más humana y edificante de todas. Pero había que tener unas aptitudes especiales para elegirla entre tantas, mucho más cómodas de ejercer e incluso mucho más remunerativas. Y Diego Murillo tenía esas aptitudes. Poseía espíritu de sacrificio, capacidad de trabajo y de entrega incondicional hacia el paciente. Y estas aptitudes son las que le han servido para emprender y triunfar en otros derroteros de su dilatada vida profesional.

En 1971, a los tres años escasos de especializarse, obtuvo en propiedad la plaza de Ginecología del Servicio Gallego de Salud, labor que desempeñó durante 30 años. El ejercicio de su profesión, como ya he dicho, ha sido trascendental para él, dedicándole días y noches, especialmente en el Sanatorio de Nuestra Señora de la Merced, que fundó en 1973 y en el que fue su director y especialista de ginecología y obstetricia durante 35 años. El año 2000 fue una fecha fatídica para él, porque el grupo de

hospitales Miguel Domínguez lo adquirió, y lo transformó poco después en el Centro de daño Cerebral y Neurociencias.

No es ningún secreto que Diego Murillo tiene grandes condiciones para el liderazgo, y que como es consciente de ello, ha intentado ponerse a la disposición de la sociedad a través de diversas entidades. Por ejemplo ha sido Presidente del Colegio de Médicos de Pontevedra, Concejal del Ayuntamiento de la misma ciudad, Diputado Provincial de Galicia por el Partido Popular, y Miembro del Consejo Asesor del Ministerio de Salud en dos ocasiones. Desde esos puestos nunca ha olvidado colaborar con otra de sus grandes vocaciones, como lo es la docencia. Por este motivo también ha tomado parte activa en estructuras universitarias y ha sido Miembro del Consejo Universitario de Galicia y Vicepresidente del Patronato de la Universidad Nacional a Distancia (la UNED) de Pontevedra.

Hemos visto a vuelo de pájaro la biografía y las actividades tanto profesionales como políticas de Diego Murillo, y ahora vamos a centrarnos en la actividad que, a mi juicio, le ha dado una mayor popularidad. Me estoy refiriendo lógicamente a la ejercida en la Agrupación Mutual Aseguradora, conocida internacionalmente por sus siglas AMA. Aquí es donde, insisto, mayor popularidad ha alcanzado, pero acaso no más éxitos. Porque *la popularidad es tan solo una acepción de la palabra éxito*, y por eso no pueden confundirse una con otra, porque sería tomar la parte por el todo. *El éxito tiene además otra acepción, que es el lograr un resultado feliz*. En este caso no importa el criterio de las masas, de la gente, sino lo conseguido en una acción concreta, como puede ser el curar a un paciente, logrando así un resultado feliz. Frecuentemente la sumación de estos éxitos puntuales conlleva a la fama, y posiblemente esto es lo que ha sucedido con Diego Murillo. Poco a poco, logrando resultados felices consiguió fama, una buena fama, y gracias a ella, subiendo escalón tras escalón, consiguió presidir AMA, y no hay duda que su trabajo en AMA es lo que más popularidad le ha dado.

Sus inicios en el manejo de las empresas aseguradoras, creo que empezaron en 1.984, cuando fue nombrado Vicepresidente del Consejo de Administración de Previsión Sanitaria Nacional, el seguro que teníamos la mayoría de los médicos y también tantos otros sanitarios. Asentado posteriormente en AMA y tras seis años perteneciendo a su Consejo de Administración, es nombrado Presidente en 1996. Los cambios que ha realizado desde entonces han confirmado sus dotes como líder. Cuando se hizo cargo de la presidencia disponía tan solo de siete empleados, contando ahora con más de 600. Para ubicar esta enorme y rápida expansión

de la empresa, adquirió una nueva sede social de 11.000 m² La gestión realizada como empresa aseguradora, pronto fue considerada con una Capacidad Fuerte por las Agencias Internacionales de Seguros, y su expansión por España, Portugal e Iberoamérica ha sido muy dilatada.

Por estos motivos AMA ha recibido numerosos galardones como el Premio Edimsa, el Premio a la Mejor Iniciativa Socio-Económica, el Premio Cecova, y el Premio Medical Economics a la Aseguradora de Servicios Sanitarios.

Así como empecé siguiendo un protocolo establecido, terminaré dentro de el mencionando alguno de los numerosos premios y distinciones que ha recibido personalmente Diego Murillo. Es Colegiado de Honor Nacional de la Organización Médica Colegial de España. Es Colegiado de Honor de los Colegios Médicos de 14 provincias, destacando en el que lo es *con medalla de oro y brillantes*, como son el de Pontevedra, La Coruña, Salamanca y Ávila. Es Colegiado de Honor del Colegio de Veterinarios de 12 provincias. Del Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de nueve. Del Colegio de Farmacéuticos de tres.

Posee el Emblema de Oro de la Asociación española de Derecho Sanitario. La Medalla de Oro de la Organización Médica Colegial de España. La Medalla de Oro del Consejo Andaluz del Colegio de Médicos. La medalla de oro del Consejo Andaluz del Colegio de Veterinarios. La insignia de Oro y Brillantes del Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España. La medalla de Oro del Consello de colexios de Médicos de Galicia. Medalla de Oro del Consejo General de Colegios de Veterinarios de Castilla la Mancha y la del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Es nombrado Gallego del Año en 2014, y dos después Pontevedrés de Honor, con lo que se cierra el círculo de que, como dijimos al principio de su biografía, Diego Murillo se siente con orgullo un gallego en todos los sentidos.

Termino esta parte de la Laudatio que, por imposición del Orden del Día, no puede ser más extensa, esperando que a pesar de haberme tenido que dejar en el tintero una buena parte de sus méritos, haya expuesto lo suficiente como para mostrarles que la Medalla de Oro de la Real Academia Nacional de Medicina, tiene un digno propietario.

Pasaré ahora a hacer unos breves comentarios a cerca del discurso que nos va a ofrecer Diego Murillo titulado «*La situación de la responsabilidad civil profesional de los médicos de España*». Como comprobarán al escucharlo, es fruto de su experiencia en el ejercicio de las Obstetricia,

porque tras haber sufrido en sus carnes, o mejor en su corazón, los infortunios de esta especialidad que te vincula, o vinculaba por entonces, tan estrechamente a la paciente, buscó la solución a través de AMA. Los infortunios son lo contrario a obtener un resultado feliz en el ejercicio de la profesión, y desde la década de los 80 existe abundante legislación sobre los derechos de los usuarios para reclamar en estos casos. Es de justicia que así ocurra porque aunque sea puntualmente, hay procedimientos médicos que no son adecuadamente abordados, y el paciente tiene derecho a una indemnización. Pero también hay pacientes que, aunque sea puntualmente, ven en estas leyes una posible fuente de ingresos, y buscan errores médicos donde no los hay. Estos litigios son muy costosos, especialmente por las cantidades que se solicitan como compensación, verdaderamente astronómicas para un obstetra. Afortunadamente vivimos en un país donde la judicatura esta siendo muy objetiva en el momento de dictar la sentencia, y no se deja influir por el sentimiento paternalista que rodea la triste realidad de un niño que nace, por ejemplo, con graves lesiones cerebrales. Pongo este ejemplo porque las querellas más frecuentes y de mayor cuantía económica reclamadas, se interponen contra los tocólogos. Pero aunque estos queden libres de la indemnización, los gastos de la defensa son cuantiosos, y por ese motivo debe existir una compañía aseguradora capaz de cubrirlos, y como veremos en el discurso de Diego Murillo, esto no resulta nada fácil, y menos cuando se abonan unas cuotas muy de acuerdo con los ingresos del Ginecólogo.

El tema es pues de máxima actualidad y de interés para ser expuesto en esta Real Academia Nacional de Medicina de España. Pero permítanme que termine con un ruego que también debe salir desde aquí. El médico que ha sido objeto de una querella, se siente dolido, humillado, y más cuando sabe que no es culpable de haber ejercido una *lex artis* dolosa, sino de todo lo contrario, y que además ha tratado en todo momento al paciente como a un ser querido. Se siente calumniado, vejado, avergonzado de algo que no ha hecho. Cuando después de un largo proceso queda absuelto de toda culpa, le surge la pregunta, ¿Quién me compensa a mí de todo esto, si es que es posible? Acaso A.M.A también pueda ayudar a resolver este penoso problema.

He dicho.

SITUACIÓN DE LA RESPONSABILIDAD CIVIL PROFESIONAL DE LOS MÉDICOS EN ESPAÑA

Por el Dr. D. DIEGO MURILLO CARRASCO

Con la venia Presidente.

Excmo. Sr. Presidente del Consejo de Estado, José Manuel Romay Beccaría.

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina, D. Joaquín Poch.

Profesor José Antonio Clavero Núñez.

Excmas. Autoridades.

Excmos. Sres. Académicos.

Ilmo. Presidente de la OMC.

Ilmo. Presidente del Consejo General de Farmacéuticos.

Ilmo. Presidente del Consejo General de Veterinarios.

Ilmo. Presidente del Consejo General de Dentistas.

Ilmos. Sres. Presidentes de los Colegios de Médicos.

Ilmo. Presidente de la Academia Médico-Quirúrgica Española.

Querido y amigo Padre Ángel.

Ilma. Sra. D.^a Cristina Cadenas Cortina.

Ilma. Señora Dña. Belén Prado.

Ilma. Sra. Dña. Flavia Rodríguez Ponga.

Ilma. Sra. D.^a Alicia Portas.

Ilmo. Sr. D. Ricardo de Lorenzo,

Ilmo. Sr. D. Domingo Bello Janeiro.

Ilmo. Sr. D. Alfredo Lafita.

Ilmo. Sr. D. Julio Sánchez Fierro.

Miembros del Consejo de Administración y de la Fundación A.M.A.

Representantes de los medios de comunicación de alcance nacional de las publicaciones sanitarias, de las agencias de comunicación y de los diarios regionales.

Familiares y amigos.

Señoras y señores.

Muy buenas tardes a todos.

Hoy la palabra es GRACIAS.

Ese genio de las letras que fue Francisco de Quevedo decía que el agradecimiento es la característica fundamental del hombre de bien.

Créanme, que a lo largo de mi vida he intentado serlo, y para ello he procurado ir derramando respeto, amistad, trabajo, buen hacer y agradecimiento.

Y permítanme que a las palabras de Quevedo añada las de D. Pedro Laín Entralgo, esa figura principal del pensamiento Español del siglo XX, que decía que la gratitud no existe si no se expresa públicamente y es lo que voy a intentar hacer hoy.

Pero antes de comenzar mi exposición quiero hacerles a todos ustedes una sencilla y sincera confidencia.

En pocas ocasiones a lo largo de mi vida, me he sentido a la vez tan cohibido y tan satisfecho como esta tarde al tomar la palabra en este acto.

Cohibido por la responsabilidad que contraigo al hablar ante tan ilustre auditorio y ante tan impresionante marco.

Y satisfecho porque no puedo negar el legítimo orgullo que esta tarde me embarga al recibir la Medalla de Honor de la Real Academia de Medicina de España.

Por todo ello es probable que no acierte con la palabra o con el gesto eficaz para transmitirles la profundidad de mi agradecimiento...Que no consiga expresar mi gratitud, ello es debido sin duda a la emoción que me embarga.

GRACIAS, por gozar del privilegio de recoger la Medalla de Honor de la Real Academia Nacional de Medicina que es junto a la que me otorgó la Organización Médica Colegial, aquella que me concedieron los médicos, mis compañeros, la distinción más preciada de cuantas he recibido a lo largo de mi vida.

GRACIAS, no solo a la Institución sino también a las personas.

La lista es larga pero trataré de no poner a prueba vuestra paciencia concretándolo en unos pocos que representan a muchos.

Mi agradecimiento más especial al presidente de la Real Academia, al profesor D. Joaquín Poch.

Insigne médico de gran prestigio profesional, trabajador tenaz e inteligente, quien desde la presidencia de esta Real Academia ha trabajado

intensamente para ayudar a conseguir ese gran prestigio que tiene la Sanidad Nacional y la clase médica española.

Y gracias también a los demás miembros de su Junta Directiva y a los patronos de la Fundación por la concesión de esta distinción tan señalada que hoy recibo.

GRACIAS querido profesor, colega y amigo, José Antonio Clavero Núñez, es un gran honor para mí que un gran ginecólogo, catedrático en la capital de España y que ocupa el sillón número doce de esta Real Academia haya sido el que ha dicho cosas tan bonitas e importantes de mi vida en esa magnífica *laudatio* que acabas de pronunciar, y en la que has convertido en brillantes éxitos las obligadas etapas o jalones, de mi vida profesional.

Mil gracias José Antonio, ha sido siempre para mí una gran satisfacción gozar de tu amistad, y hoy quiero que te conste también mi infinito agradecimiento.

Gracias al Excelentísimo Sr. D. José Manuel Romay Beccaría, Presidente del Consejo de Estado.

Ex ministro de Sanidad, amigo, siempre recordaré con cariño, respeto y agradecimiento cuando me acompañaste hace ya 22 años en mi primera toma de posesión como presidente de AMA, cuando ocupabas el Ministerio de Sanidad.

GRACIAS a los académicos, que forman parte de esta noble Institución, que comenzó su andadura a mediados del siglo XVIII, no muy lejos de aquí, en la calle Montera.

Aquello que nació como una tertulia de médicos, cirujanos y farmacéuticos, donde se conversaba y se intercambiaban los conocimientos que entonces había de la materia... Aquellas reuniones no hay duda que han dado magníficos resultados.

De verdad, me produce una gran satisfacción y un gran orgullo vuestra presencia hoy en este acto, acompañándome en una jornada tan importante y entrañable para mí persona.

GRACIAS, también a los profesionales que han trabajado conmigo a lo largo de mi ya larga trayectoria.

Como ginecólogo.

Como presidente del Colegio de Médicos de Pontevedra,

Como presidente de A.M.A. —cargo que he desempeñado durante 21 años—

Y también a los patronos de la Fundación AMA, que ahora presido y desde la que intentamos ayudar en todo lo que podemos al desarrollo social y sanitario de nuestro país.

Y por supuesto, no podría terminar sin un agradecimiento a mi familia.

A mi mujer, a Milagros y a mis hijos, a mis hermanos, a mis amigos, que me han apoyado, día tras día, y que todos ellos hoy también me acompañan en la entrega de esta medalla que sin duda marca un hito importante en mi biografía.

Y creo que cuando la gratitud es tan sincera y veraz como la que he intentado expresar, no debe de adornarse mucho más.

Por eso cierro aquí este capítulo de agradecimientos, reiterando mi felicidad por este reconocimiento que pido me sirva de ayuda para seguir trabajando desde el compromiso y la lealtad, en esta maravillosa profesión a la que he dedicado mi vida y en la que lo seguiré haciendo hasta que los años y la salud me lo permitan.

Y a continuación, voy a compartir con todos ustedes mi experiencia y conocimiento sobre **la situación de la responsabilidad civil profesional de los médicos en España.**

Tengo que empezar diciendo que el enfoque que voy a dar a esta ponencia está orientado desde dos puntos de vista.

Uno, el del profesional sanitario que ejerce la obstetricia y ginecología en una capital de provincia, en Pontevedra, desde hace ya 50 años.

Y otro, el que me da la experiencia por haber ostentado la Presidencia de A.M.A., la Mutua de los Profesionales Sanitarios, de forma ininterrumpida desde el año 1996 hasta el año 2017.

Como obstetra, he hecho miles de partos; en los años setenta y ochenta llegaba a hacer cerca de 600 anuales, ayudado por un compañero y por dos matronas.

Y en todo ese tiempo tan solo tuve una denuncia por muerte fetal intra parto que, después del juicio civil correspondiente, no me causo condena alguna, porque la autopsia fetal había diagnosticado una agenesia del cuerpo calloso, una formación quística para-ventricular y un síndrome de arteria umbilical única..., pero sí viví lo desagradable del proceso.

Está claro que eran otros tiempos, porque con esa actividad hoy, aun teniendo mucha suerte y realizando los actos correctamente, sin duda alguna, hubiera visitado en varias ocasiones los juzgados.

Y en cuanto a A.M.A.

Llevamos más de 20 años asegurando continuamente la Responsabilidad Civil de los Sanitarios de España, y en estos momentos también de los de Ecuador, en donde hemos comenzado nuestra expansión por los países Sudamericanos.

Creo que hoy A.M.A. es una compañía bandera en el aseguramiento de la responsabilidad Civil Profesional de los Sanitarios y sin duda una referencia en el sector.

Por eso el conocimiento acumulado a lo largo de estos años en la gestión de este ramo de Seguro, nos permite contar con una gran cantidad de información sobre la siniestralidad de los distintos profesionales de la Sanidad y de las múltiples especialidades médicas,

Piensen que en la actualidad, tenemos más de 350.000 asegurados.

Y es en esta experiencia, en la que me voy a basar para darles unos precisos datos, sobre la Responsabilidad Civil Profesional de los médicos de España en general, dedicando unos minutos al final a los avatares sobre la Responsabilidad Civil de mi especialidad la obstetricia y la ginecología.

Pero Hagamos un poco de historia

El concepto de responsabilidad médica no es un invento de nuestra generación, ni siquiera de nuestra época moderna o contemporánea.

Hay que remontarse al año 1728 A.C. donde el código de Hammurabi dedicaba al menos 9 artículos de los 282 de que constaba, a las faltas y castigos para los médicos.

Encontramos también referencias a la responsabilidad del médico en el Libro Sagrado Egipcio en el Código Visigodo del Rey Chindasvinto, y en el código de las Siete Partidas.

Curiosamente en la Edad Media y durante un largo periodo de tiempo no aparecen datos referidos a la responsabilidad civil médica en los diferentes textos legales.

Por lo que en esta época se inicia un regreso a la concepción deontológica de la responsabilidad del médico, bajo la influencia de connotaciones religiosas que tiene su origen en la medicina sacerdotal que fundamentalmente se desarrolla en los conventos benedictinos.

Y así durante un largo periodo de tiempo el médico se encontró sometido casi exclusivamente a las reglas de la ética profesional, respondiendo de sus hechos solo ante su conciencia y ante la censura social.

Tampoco durante el proceso de Codificación se introdujeron alusiones específicas a la responsabilidad médica.

Tan solo vemos que nuestro Código Civil, que data del año 1809, en su artículo 1902 establece que:

«El que por acción u omisión causa daño a otro, interviniendo culpa o negligencia, está obligado a reparar el daño causado»,

Y llegamos a mediados del siglo XX en donde empieza a abordarse la responsabilidad civil médica de una forma diferente como consecuencia fundamental de dos hechos:

En primer lugar:

Por los experimentos nazis realizados con seres humanos durante la Segunda Guerra Mundial, en donde más de 20 médicos fueron juzgados en Nüremberg y como consecuencia de ello se elaboró un memorándum que fue conocido como el Código de Nüremberg.

Y en segundo lugar:

Por el desarrollo tecnológico que surge en el ámbito de la medicina y que dio lugar a una mayor exigencia de la responsabilidad civil y a mayores expectativas de los pacientes.

Por todo ello podemos decir que en España, hasta la época de los 60 la Jurisprudencia en relación a la responsabilidad médica era francamente escasa.

Es en la década de los 80 cuando se genera una abundante legislación sobre nuestra responsabilidad, que sin duda se ha incrementado considerablemente en los últimos años, pasando a ser una materia de gran preocupación en nuestros días.

Los avances tecnológicos ...cierta despersonalización de la profesión ... el incremento de la asistencia con la mayor demanda de servicios médicos lo que conlleva a la masificación y el mayor conocimiento por parte de los pacientes de sus derechos es lo que ha elevado el nivel de exigencia y de responsabilidad para todos los profesionales de la salud en España y en los países de nuestro entorno.

Y ante este nuevo escenario en el que el número de reclamaciones ha ido aumentando a lo largo de los años, es cuando el seguro de responsabilidad civil profesional se ha convertido en uno de los instrumentos más eficaces y necesarios para respaldar a los sanitarios en el ejercicio de nuestra profesión.

Y así llegamos al año 2003 en el que se dicta la ley de ordenación de las profesiones sanitarias.

Esta ley que establece en su artículo 46 la exigencia para todos los sanitarios que ejerzan en el ámbito de la Sanidad Privada, así como también a las personas jurídicas o entidades que ejerzan en el mismo ámbito, la obligación de suscribir el oportuno Seguro de Responsabilidad Civil, o sino un aval u otra garantía financiera que cubra las indemnizaciones que se puedan derivar de un eventual daño causado.

Por lo que vemos hasta que se publicó y se aplicó la citada Ley, el seguro de Responsabilidad Civil Profesional en nuestro país no tenía carácter obligatorio, pero sin embargo éramos muchos los médicos que conscientes de los riesgos y del aumento de las reclamaciones ya teníamos contratado un seguro que nos permitía relativamente ejercer la profesión con mayor tranquilidad.

Y que muchos de nosotros lo habíamos contratado con La Mutua de los Profesionales Sanitarios. Que desde el año 1995, había comenzado a realizarlo a petición de muchos mutualistas y del que en aquel momento era el Presidente de la Organización Médica Colegial, el Dr. D. José Fornes que nos decía que era totalmente necesario que lo hiciéramos, ya que muchas compañías aseguradoras que lo habían cubierto hasta entonces, habían dejado de hacerlo aduciendo unas pérdidas muy elevadas, que se cifraban en aquellos momentos en muchos millones de pesetas.

La decisión de las aseguradoras pudiera resultar lógica o al menos comprensible, pero lo cierto es que nos dejaron a los profesionales de la medicina totalmente desamparados.

Y quería añadir que no solo fue el esfuerzo de A.M.A., lo que ayudo a encauzar el problema, sino también la colaboración conjunta de las Administraciones Públicas y la de algunos Colegios Profesionales de Médicos, lo que consiguió entre todos encontrar alguna solución para aquellos difíciles momentos.

Y aquí, creo necesario hacer una reflexión:

«Creen ustedes que es lógico, que 2000 años antes de cristo hubiera regulaciones de la Responsabilidad Civil que se aplicaban al encargado de curar enfermedades y siglos y siglos después nos encontremos inmersos en un mar de dudas lo que significa para nosotros los médicos una inseguridad jurídica y a la par también económica».

Y para que vean como están las circunstancias actuales de nuestra profesión, paso a darles unos datos de nuestra aseguradora A.M.A. que son los registrados en tan solo tres meses y me estoy refiriendo al segundo trimestre del año actual 2017 y que nos dan las siguientes cifras.

Han sido declarados 674 siniestros que se distribuyen de la siguiente manera:

344 siniestros corresponden a dentistas (51%).

213 siniestros son de médicos (32%).

54 siniestros de veterinarios (8%).

37 siniestros de enfermeros (5%).

8 siniestros de farmacéuticos (1%).

Y los 18 restantes corresponden a otras profesiones, como podología, fisioterapia, optometrista etc. (3%).

Sin duda alguna esto representa un número importante de siniestros, aun conociendo que la Mutua tiene asegurados a más de 350.000 sanitarios como les decía anteriormente.

Y buscando más datos de nuestra empresa, vemos que a lo largo de estos años se han gestionado cerca de 22.000 siniestros de los que 11.500 corresponden a reclamaciones a nosotros los médicos, siendo los demás debidos a dentistas, veterinarios, farmacéuticos, enfermeros y demás profesiones sanitarias.

En cuanto a las especialidades médicas las que mayor frecuencia de reclamaciones tienen son las siguientes:

Cirugía Plástica, Estética y Reparadora.

Especialmente, aumento mamario, la abdominoplastia y la liposucción.

Le sigue: La Ginecología y Obstetricia cuyas reclamaciones surgen fundamentalmente por la asistencia a partos, cesáreas y por ausencia de diagnóstico prenatal.

A continuación: La Oftalmología, singularmente, por la intervención de cataratas y miopía con lasik.

Después: Neurocirugía, sobre todo, por hernias de disco.

Y también: La Cirugía Ortopédica y Traumatología, específicamente, por artroscopias e intervención de hallux valgus.

De todo lo visto se deduce que hay dos especialidades que destacan por encima de las demás, porque son las de más siniestralidad y también las de mayores importes reclamados.

Hablamos claro está de la Cirugía Plástica, Estética y Reparadora y de la Ginecología y Obstetricia.

Y Hagamos ahora un somero análisis sobre el régimen jurídico de la Responsabilidad Civil Profesional Médica en España.

A los profesionales sanitarios se nos puede exigir responsabilidad por distintas vías.

En primer lugar podemos ser sancionados por los colegios sanitarios correspondientes porque son los garantes del respeto a los principios deontológicos que lo rigen.

Y en segundo lugar, tenemos las reclamaciones que pueden ser judiciales o extrajudiciales ... y dentro de esta vía las responderemos civil o penalmente.

En cuanto a las demandas se interpondrán ante los tribunales civiles en el caso de que el profesional trabaje en la sanidad privada... y ante la jurisdicción contencioso-administrativa cuando el profesional trabaje en sanidad pública y, por lo tanto, sea la Administración la que deba responder.

Cuando en los procesos se denuncien hechos graves éstos podrán ser enjuiciados penalmente.

Pero para tranquilizarles un poco, les diré que en la estadística de nuestra Mutua en las causas penales se han obtenido el 97% de absoluciones y archivos y en los procesos civiles el 63% han sido desestimatorios.

Lo que sí es un hecho evidente es que un alto porcentaje de las reclamaciones terminan dirimiéndose por la vía judicial, y esto nos lleva a preguntarnos:

¿Por qué la mayoría de reclamaciones terminan en el juzgado?

¿Por qué no se llega a un acuerdo previo?

Creemos existen varios motivos. Que explicaré brevemente:

En la mayoría de los casos, porque evaluada la reclamación por la compañía aseguradora y por el profesional, se concluye que no existe error alguno.

En otras ocasiones porque la cuantía económica es desproporcionada, o porque el perjudicado quiere que el profesional sea juzgado, en definitiva, quiere verle sentado en el banquillo.

Pero tengo que aclararles que esto tan solo ocurre dentro del campo de la medicina en el que comprobamos que en un 82% de los siniestros se recurre a la vía judicial.

Cuando en otras profesiones sanitarias como odontología, farmacia, veterinaria, enfermería, etc. el porcentaje cambia y la opción más habitual es la extrajudicial.

Y quiero comentar ahora algo que creo importante y que ha venido ocurriendo desde hace tiempo en los juzgados.

Durante años hemos observado una tendencia de la jurisprudencia a la objetivación en algunos ámbitos de la responsabilidad sanitaria, efectuándose una distinción clara entre la medicina curativa y la medicina satisfactiva o voluntaria.

Porque mientras que en aquella el compromiso del médico era una obligación de medios en esta la obligación es de resultados.

El concepto de medicina satisfactiva o voluntaria se aplicó en un principio a actividades como la vasectomía o ligadura de trompas, extendiéndose desde hace un tiempo a la medicina estética,... odontológica y más recientemente a la cirugía oftalmológica y no descartamos que en el futuro se extienda a otros campos de la medicina.

Resumiendo, el estudio de la década de los noventa y de los años del nuevo milenio genera gran preocupación en el sector asegurador.

Porque parece claro que las reclamaciones causadas por daños sanitarios van sin duda en aumento, y la tendencia de los tribunales a las condenas parece que siguen el mismo camino. Lo que lógicamente produce inquietud y desasosiego en el mundo de la sanidad.

Y antes de cerrar este capítulo, quiero enumerar una serie de medidas que creemos resultan altamente eficaces para evitar reclamaciones y condenas.

Tenemos que intentar adecuar nuestra actuación a la Lex Artis, es decir la aplicación de los conocimientos médicos específicos para cada caso.

No perder de vista los protocolos que pueden determinar la forma de actuar en situaciones concretas.

Porque los protocolos son una herramienta insustituible en nuestro quehacer diario, infinidad de sentencias, han sido favorables a médicos por haber actuado de acuerdo con el protocolo de la Sociedad Científica correspondiente.

Debemos utilizar también siempre la lista de verificación quirúrgica de la organización Mundial de la Salud.

Y es fundamental que todos los procedimientos estén adecuadamente documentados, teniendo siempre en cuenta que la historia clínica, es una de las mejores armas para la defensa de los profesionales.

Y termino ya recordando que las Morbimortalidades han ido disminuyendo pero no han desaparecido.

Una vez repasada la evolución histórica, algunos datos estadísticos, el régimen jurídico de la Responsabilidad Civil Profesional y las medidas eficaces para evitar reclamaciones y condenas, voy a dedicarle unos minutos como les decía al principio a la responsabilidad profesional espe-

cífica en el ámbito de la ginecología y obstetricia, a las que he dedicado toda mi vida profesional.

Sin duda, como ya hemos visto es una de las especialidades médicas que da lugar a un mayor número de reclamaciones y al pago de indemnizaciones más elevadas.

Específicamente, 7 de cada 10 casos están relacionados con la obstetricia.

Dentro de estos los más reclamados por el número de reclamaciones por su altísimo riesgo judicial, por las cuantías, y por su trascendencia mediática, son todos los casos que se relacionan con los partos, bien por fallecimiento del feto o por su nacimiento con secuelas.

A continuación le siguen los casos en los que la reclamación es por falta de diagnóstico de malformaciones en el período prenatal, (lo que impide a la madre el poder recurrir a la posibilidad del aborto legal).

Siendo los más habituales por no diagnosticar ecográficamente las anomalías esqueléticas, agenesias y demás.

Distinguiendo en este punto, dos supuestos:

Uno: Las reclamaciones por falta de realización de amniocentesis.

Y en segundo lugar:

Las reclamaciones por la ausencia de diagnóstico de malformaciones en la ecografía de la semana 20 que se suele atribuir a tres causas: deficiente calidad de la imagen, deficiente interpretación de la imagen y falta de capacitación del profesional.

Por último destacan también los casos relacionados con los procesos que surgen como consecuencia de actos realizados para la interrupción del embarazo, ya sea por falta de éxito, o por la provocación de lesiones a las pacientes, como perforaciones, infecciones, etc.

Un buen ejemplo de estas reclamaciones lo encontramos en una sentencia de mayo de 2012, dictada en un juzgado de Palma de Mallorca, en la que se condena al profesional por no practicar correctamente una interrupción voluntaria del embarazo que había sido indicado por alteraciones psíquicas.

El acto quirúrgico se realizó por aspiración, pero el embarazo continuó, naciendo a término un feto en perfecto estado de salud.

Aun así, la sentencia obliga y condena al profesional a hacerse cargo de la manutención de dicho feto, hasta la edad de 25 años.

Y ahora voy a referirme, aunque sea muy brevemente a qué actos tienen más reclamaciones dentro del campo ginecológico aunque citaré solamente los más significativos.

En primer lugar, tenemos los casos relacionados con lesiones surgidas en intervenciones quirúrgicas.

Después, por su frecuencia y por las altas cuantías indemnizatorias (pero sin punto de comparación con las que hemos señalado, derivadas de las complicaciones de los partos), nos encontramos con los retrasos en los diagnósticos del cáncer.

Concretamente, la gran mayoría se relacionan con las demoras en el diagnóstico del cáncer de mama.

Y en tercer lugar, los casos llevados a cabo con finalidad contraceptiva, principalmente, las operaciones de ligaduras de trompas que no obtienen el buen resultado esperado.

Y después de todo lo dicho, no hay duda de que la tendencia es al alza tanto en el número de reclamaciones como en las cuantías solicitadas y también en los resultados económicos de las condenas.

Como ejemplo voy a exponerles unos datos sobre la evolución de las cuantías que se han pagado por siniestros surgidos en asistencia a partos.

Así vemos que a principios de los años 2000 las cuantías máximas se situaban en el entorno de los 120.000 a los 240.000 euros.

En el año 2004, las cuantías se habían incrementado siendo ya de 300.000 a 600.000 euros, y ya en el año 2008, no eran extrañas las condenas de 600 a 900.000 euros.

En la actualidad tenemos constancia de varias sentencias que han fijado indemnizaciones que van desde la cifra de 900.000 hasta los 2 millones de euros en concreto una de ellas ha sido dictada a consecuencia de un parto con un feto aquejado de daño cerebral en una capital andaluza.

Y tenemos otra de hace unos años en la que en un parto en el que el feto nació con daño cerebral, ha sido condenado el obstetra como responsable de un delito de lesiones y además de imponerle una pena de inhabilitación, la jueza ha fijado una indemnización de 1.154.000 euros...

Basando la condena, en la demora que se produjo en el diagnóstico de la pérdida de bienestar fetal siendo uno de los datos cuestionados por la jueza la no realización de la determinación del pH fetal.

Una vez visto la tendencia en nuestra especialidad del aumento de las reclamaciones de las cuantías económicas y de las condenas, cabe preguntarse si los profesionales deberíamos ir modificando nuestra forma de actuar para protegernos de las consecuencias que se puedan derivar de nuestras actuaciones.

En una encuesta que remitimos desde A.M.A. a profesionales médicos que habían sufrido alguna reclamación nos contestaron la mayoría de ellos (un 84%).

Y nos decían que desde que fueran denunciados habían tomado precauciones legales y que desde la reclamación habían variado su forma de trabajar y también que desde ese momento habían modificado su forma de relación con los enfermos y les comenzaron a dar mucha más información.

En definitiva la mayoría de los médicos que han recibido una reclamación adopta medidas solicitando muchas más pruebas.

Los tocólogos, realizamos muchas más cesáreas, cambiamos nuestros hábitos asistenciales y en ocasiones intentamos evitar las situaciones conflictivas, por lo que sin duda recurrimos a la realización de una medicina verdaderamente defensiva.

Y ante todo ello.

Debemos pensar como nos dice el profesor Cabero Roura:

«Que si hacemos todo eso no dejamos de estar incurriendo en un fracaso conceptual, dado que el primero y principal principio médico es curar al paciente de la forma más equitativa y justa posible»

Visto todo lo anterior obtenemos las siguientes conclusiones respecto a nuestra especialidad:

En primer lugar la Obstetricia es una de las especialidades médicas con mayor riesgo jurídico sobre todo por los actos obstétricos que son los que dan lugar aún mayor número de reclamaciones.

En relación con los actos ginecológicos, el mayor número de riesgos se concentra en las situaciones relacionadas con el diagnóstico de cáncer.

Por ello nos preguntamos, ¿ejercer como ginecólogo u obstetra es complicado actualmente?

Como ginecólogo es relativamente complicado.

Como tocólogo en la actualidad es francamente complicado, aun para los que trabajan en equipo en los hospitales.

Sin duda nuestro camino está lleno de espinas, pero quiero añadir algo más para que todo no sea negativo, algo que escribió el Profesor Bajo Arenas y que así decía:

«El secreto de la felicidad no está en hacer lo que se quiere sino en querer hacer lo que se hace y nosotros los toco-

ginecólogos no hay duda que queremos y amamos todo lo que se hace en nuestra dura y difícil pero a la vez bonita y entrañable especialidad.»

Y a tenor de todo lo que he relatado esta tarde, de todo lo que he manifestado, en esta exposición quizá la pregunta sea:

¿Qué podemos hacer los médicos para trabajar con mayor tranquilidad?

Está claro que todas las partes implicadas tenemos tareas pendientes.

El legislador, deberá esforzarse cada vez más en regular el ejercicio de la profesión sanitaria, un primer paso ha sido la entrada en vigor la ley básica reguladora de la autonomía del paciente, cuyo objetivo es aclarar la situación jurídica y los derechos y obligaciones de los profesionales sanitarios, de los ciudadanos y de las instituciones. En dicha ley se determina el contenido de la historia clínica y la información básica que ha de contener el consentimiento informado.

Así mismo el legislador deberá ayudar a la implantación de un baremo de daños sanitarios,

Porque actualmente en España las indemnizaciones derivadas de la responsabilidad civil se llevan a cabo mediante la aplicación de valoración de baremo de daño corporal para accidentes de circulación ... aunque la aplicación de este baremo no es obligatoria ...y la determinación depende de la libre aplicación del juez, la realidad es que los últimos años se está aplicando de forma habitual.

Y aunque la utilización de este baremo de automóviles en el ámbito de la responsabilidad civil profesional sanitaria ha tenido sin duda un efecto positivo, está claro no ha conseguido resolver de forma satisfactoria y adecuada la valoración del daño corporal en el ámbito de la sanidad.

Piensen que existen al menos más de cien secuelas que por sus características no tienen cabida en el baremo de automóviles y que tan solo tendrían encaje en el baremo de daños sanitarios.

Siendo otra cuestión fundamental, el hecho de que los daños que se puedan inferir en el caso de los accidentes de circulación en general se causan a un paciente sano al que se daña de forma accidental, sin embargo el paciente del daño sanitario viene aquejado ya de una patología previa, lo que por pura lógica debe ser tenido en cuenta.

No tenemos la mínima duda de que la creación de un baremo específico de valoración del daño sanitario presenta una serie de ventajas

innegables que tendrá sin duda un efecto beneficioso para todos los operadores del ámbito sanitario.

En primer lugar se dotaría al sistema de una mayor seguridad jurídica y así evitaríamos la diversidad de resoluciones judiciales con la que nos encontramos actualmente.

En segundo lugar se reducirían los litigios porque ese baremo específico agilizaría la resolución extrajudicial de los conflictos.

En tercer lugar el Baremo sanitario reduciría en gran medida el uso de la medicina defensiva.

Todo ello favorecería la seguridad de los pacientes, contribuiría a la seguridad de los profesionales y ayudaría a desarrollar una mayor calidad del Sistema Nacional de Salud.

Y siguiendo con las acciones posibles, con las tareas pendientes, creemos que los tribunales de justicia deberían analizar las consecuencias sociales que sus sentencias producen y que van más allá del caso enjuiciado y de la protección del perjudicado, porque sin duda las tendencias jurisprudenciales dirigen no solo la actuación de las entidades aseguradoras sino que influyen de forma evidente en la calidad de la asistencia sanitaria en general.

Si lo que se pretende es que el paciente afectado perciba una cantidad económica aunque se demuestre que no ha existido mala práctica profesional, lo lógico es que se cree un seguro para accidentes sanitarios, tras efectuar las oportunas modificaciones legales en cuanto a aseguramiento y responsabilidad pero no debe establecerse a través de condenas a profesionales diligentes, que por dicho motivo se consideran perseguidos y con poco ánimo para proseguir con el ejercicio de la profesión.

Y en cuanto a las entidades aseguradoras, deberán analizar exhaustivamente la siniestralidad para fijar las primas adecuadas y fomentar los programas de formación de los profesionales para dar a conocer los riesgos de cada especialidad y la forma de evitarlos o disminuirlos.

En estos momentos son innumerables las consultas, relacionadas con las normas que rigen en la profesión, algo necesario porque como decía, D. Francisco Marín, Presidente de la Sala Primera del Tribunal Supremo, la semana pasada en el Congreso de Derecho Sanitario «Es fundamental que el asegurado denunciado esté siempre en contacto con su compañía».

Si todas estas medidas se tomaran se ayudaría a lograr estabilidad en la década actual y en las venideras, en un campo, como es el asegurador de la responsabilidad de los profesionales sanitarios, que tanta influencia tiene en el ejercicio de derechos constitucionales tales como:

La protección de la salud, el derecho a la vida, a la integridad física y moral y a la intimidad personal, así como a la tutela judicial efectiva, por lo que creo que el esfuerzo de todas las partes merece la pena.

Y voy terminando pero no quisiera finalizar esta exposición sin mencionar alguna de las inquietudes que los médicos tenemos, porque ante cualquier desenlace negativo siempre nos encontramos una reacción reivindicativa de los afectados o de sus familiares, por que buscan una indemnización como sea, incluso a costa del médico que actuó conforme la «lex artis».

El ansia por tener una compensación económica, amplifica y divulga supuestos errores médicos por todas partes y en todas las especialidades.

No voy a negar que el médico no tenga una responsabilidad legal por sus actuaciones, pues como todo ciudadano está sometido al imperio de la Ley.

Acepto, como no podía ser de otra manera, la responsabilidad médica, tanto penal como civil en los casos establecidos en los Códigos Penal y Civil.

Creo que nadie puede pedir un trato de privilegio en una sociedad democrática que se rige entre otros principios por el de igualdad de todos los ciudadanos consagrado en el artículo 14 de la Constitución Española.

Pero de lo que estoy absolutamente en contra es de la persecución y caza del médico, intentando acabar con su prestigio y con su moral por acusaciones, la mayoría de las veces totalmente injustificadas.

Las continuas denuncias contra médicos por errores reales o supuestos, fundamentalmente en el campo penal el incremento de la cuantía de las reclamaciones, la dilatación de los procesos judiciales con la incertidumbre y el desasosiego que producen en el demandado, la publicidad negativa que supone para ese médico el estar sometido a un proceso judicial, aunque luego y en la mayoría de los casos salga absuelto del mismo. Y el miedo escénico que produce una sala de juicio para los ciudadanos de «a pie».

Es la causa fundamental que nos lleva a practicar la llamada medicina defensiva que es la que trata de evitar cualquier situación de riesgo y que viene siendo como todos sabemos una medicina mucho más cara y mucho menos eficaz.

Y tenemos que preguntar a quien corresponda:

¿Quién indemniza a un médico denunciado ante cualquier jurisdicción de los perjuicios de todo tipo que se les causa cuando actúa conforme a la «lex artis» y es absuelto como sucede en muchísimos de los casos?

Los medios de comunicación que publican información, generalmente sesgada porque procede de los denunciantes dicen no ser responsables

porque cumplen con el deber de informar y que ellos se limitan a sacar a la luz los hechos denunciados.

Los abogados que muchas veces aun siendo conscientes de la inviabilidad de las reclamaciones contra actos médicos, presentan denuncias penales o demandas civiles con el único propósito de que el miedo del médico a la publicidad y a los trámites de un proceso, favorezcan una indemnización de la compañía de seguros. Y aunque no consiguen ni la condena ni la indemnización, ellos jamás se considerarán responsables del daño causado.

O los jueces que en el campo penal, en ocasiones admiten una querrela a todas luces infundada tampoco se consideran responsables, pues dicen estar cumpliendo su obligación.

Y en cuanto a los afectados y familiares nunca tendrán responsabilidad porque fueron asesorados por los abogados.

Y si comencé preguntando, ¿Que quien indemniza a un médico que actuó conforme a la Lex Artis y era absuelto en el juicio correspondiente?

Ahora pregunto:

¿Quién nos protege de querrelas y denuncias infundadas?

Sinceramente, nos encontramos con una situación de desamparo que no es buena ni para la medicina, ni para el médico, ni para el ciudadano que es el objetivo esencial de nuestros cuidados.

Por lo que deberían buscarse fórmulas jurídicas que pudieran compensar al sanitario denunciado sin suficientes pruebas.

Quizás sea el momento de exigir responsabilidad a aquél que haya hecho un mal uso de la justicia con la clásica querrela vacía de contenido y que sólo busca obtener dinero del médico, del hospital o de la compañía aseguradora.

Y termino ya, dejando en el aire de este salón una frase pronunciada hace ya unos cuantos años por el que, en aquél momento era Fiscal General del Estado. Estaba relacionada con los ataques que recibían los jueces por parte de algunos políticos del país y que decía así:

«Es muy grave poner bajo sospecha a los jueces que han de administrar justicia».

Y yo vuelvo a hacer otra pregunta:

¿Es que los médicos no estamos permanentemente bajo sospecha?, ¿y también tenemos que administrar «justicia», (admitan la comparación), cuando actuamos, cuando intervenimos para mejorar o conseguir la salud de nuestros enfermos?

He dicho. Muchas gracias.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 31 DE OCTUBRE DE 2017

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

**ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN LA DIABETES
DE TIPO 2: ¿SE PUEDE MEJORAR?**

***TREATMENT ADHERENCE IN DIABETES MELLITUS
TYPE 2: HOW ARE IMPROVE IT?***

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

Académico de Número

**HIDATIDOSIS PULMONAR Y MIOEPICÁRDICA.
SIMILITUDES Y DISCORDANCIAS**

***LUNG AND MYOEPICARDICAL ECHINOCOCCOSIS.
SIMILARITIES AND DIFFERENCES***

POR EL EXCMO. SR. D. GABRIEL TÉLLEZ DE PERALTA

Académico de Número

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN LA DIABETES DE TIPO 2: ¿SE PUEDE MEJORAR?

TREATMENT ADHERENCE IN DIABETES MELLITUS TYPE 2: HOW ARE IMPROVE IT?

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

Académico de Número

Resumen

Los avances en los sistemas de control de los pacientes diabéticos y en las posibilidades terapéuticas de la enfermedad no se han traducido aún en una mejor adherencia al tratamiento. En este artículo, junto a lo que entendemos y perseguimos al hablar de adherencia terapéutica buscamos conseguir una mayor sensibilización social y profesional sobre el tema. Junto a datos de la literatura sobre la realidad de la adherencia en la población con diabetes, se incluye información original procedente del *Observatorio de Adherencia Terapéutica (OAT)* acerca de como viven los médicos y los pacientes esta cuestión. Por último se muestran algunas experiencias recogidas en publicaciones recientes con sugerencias sobre cómo poder mejorar la situación actual.

Abstract

Technical advances in Diabetes Mellitus' treatments and other advances oriented to improve control systems are not reflected in the day-to-day clinical practice with evidence of a better adherence and compliance in diabetic patients. The main objective of this paper is to increase social and professional attention focussed on this topic. Beside that, we offer an up-to-date of this matter that includes some original data of the *Observatorio de Adherencia Terapéutica (OAT)* with information about how physicians and patients understand this question. Lastly, it appears summarized some of the most recent experiences in order to improve our abilities in this field.

INTRODUCCIÓN

El manejo adecuado de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) constituye uno de los grandes retos de la medicina actual, especialmente cuando se contempla desde la perspectiva de la población de más edad, que es la que muestra tasas de prevalencia más elevadas. En los últimos años se han producido avances farmacológicos significativos, tanto en los preparados basados en la insulina como en otras formas de antidiabéticos, lo que supone mayores posibilidades en cuanto a los recursos terapéuticos disponibles. En paralelo los progresos tecnológicos ofrecen a diario vías de información más eficaces e inmediatas para determinar los niveles glicémicos, asequibles al propio paciente y a sus cuidadores, y que nos informan sobre el punto metabólico del paciente en cada momento y sobre la conveniencia o no de modificarlo, facilitando así la función del profesional.

Pese a ello, la práctica clínica diaria y la literatura médica muestran que conseguir una buena adherencia terapéutica en la DM-2 sigue siendo un objetivo difícil y poco logrado. Nos encontramos ante una enfermedad crónica, cuya duración se mide en decenios, que genera complicaciones muy severas con incidencia directa en la calidad de vida del paciente y en su propia expectativa vital. Una buena adherencia facilita y mejora el control de la enfermedad, además de prevenir o retrasar las complicaciones más severas y limitantes. Permite, en suma, una vida más larga en mejores condiciones.

La presentación de hoy consta de tres apartados. En el primero recuerdo las principales ideas sobre el tema de la adherencia, algo expuesto ya previamente en esta sala (1). En el segundo referiré cómo ven esta cuestión sus principales protagonistas, médicos y pacientes, tomando como base unas encuestas llevadas a cabo por el Observatorio de Adherencia Terapéutica (OAT). Junto a ello presentaré datos al respecto procedentes de la literatura. En la tercera parte se recogen experiencias recientes en orden a mejorar el problema. Mi objetivo fundamental es sensibilizar a los profesionales, a los pacientes y a las administraciones para conseguir, entre todos, superar la situación actual.

1.- IMPORTANCIA DE UNA BUENA ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN EL MANEJO DE LA DIABETES MELLITAS TIPO 2

La adherencia terapéutica se ha definido como el grado de coincidencia entre las conductas del paciente y las del prescriptor. Añade al

concepto de cumplimiento una aceptación y un posicionamiento activo y explícito por parte del paciente basado en el mejor conocimiento de la enfermedad y de los motivos del plan terapéutico propuesto. Conseguir una buena adherencia y optimizar el cumplimiento, minimiza los riesgos de reacciones adversas, asegurar una mejor respuesta terapéutica y contribuye a sostener el sistema reduciendo los costes derivados de la enfermedad. Un análisis a la baja de estos costes en España, que sólo toma en cuenta los relacionados con la incapacidad temporal evalúa esta reducción en el año 2011 por encima de los 3.200.000 euros (2).

El problema de la adherencia en la DM-2 resulta especialmente importante teniendo en cuenta la demografía. Estamos ante un síndrome crónico, muy prevalente, que afecta a más de una cuarta parte de quienes superan los 65 años, colectivo que hoy en España representa el 18% de la población, con tendencia a aumentar en el futuro más inmediato. La demografía muestra que la esperanza de vida media al nacer se ha multiplicado por 2.5 en el último siglo (de los 35 a los 82 años). En este periodo la población de más de 65 años se ha multiplicado por ocho y por veinte el número de centenarios (INE).

Los estudios sobre adherencia se centran sobre todo en los procesos crónicos, que, además de ser la primera causa de discapacidad y los principales responsables del gasto sanitario, constituyen por su propia naturaleza el grupo más difícil para mantener la fidelidad a un tratamiento prolongado. Entre los más comunes de estos procesos crónicos cabe citar, junto a la DM-2, a la patología cardiovascular, muy relacionada con la diabetes (HTA, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria), la oncológica (quimioterapia), las enfermedades respiratorias (EPOC), las neurodegenerativas, las osteoarticulares (osteoporosis preferentemente) y, en un plano inferior en lo referido a la adherencia las que afectan a los órganos de los sentidos. La Organización Mundial de la Salud considera que en todos estos casos apenas se logra un 50% de éxito (3).

Los eventuales factores responsables de una mala adherencia ante cualquiera de estas situaciones suelen agruparse en diferentes apartados. Por un lado los derivados de la personalidad del enfermo. Junto a ellos otros que tienen que ver con su situación social y económica. También aspectos relativos al equipo sanitario y su forma de actuar, lo que incluye desde el grado de sintonía con el paciente hasta el tiempo dedicado por el profesional. Hay factores relativos a la enfermedad y a sus consecuencias (demencia, depresión, co-morbilidad,...) y, por último, otros derivados de los posibles efectos no deseados del propio fármaco (RAM).

En línea con ello un estudio muy extenso, convertido en referencia obligada sobre el tema, fue publicado hace unos años en *New England Journal of Medicine* (4). En él se destacaban como factores asociados a una mala adherencia los siguientes: 1) problemas mentales por parte del paciente (sobre todo depresión y deterioro cognitivo), 2) carácter asintomático del proceso objeto de tratamiento, 3) seguimiento médico inadecuado, 4) efectos colaterales de la medicación, 5) mala relación del paciente con el sistema sanitario, 6) falta de fe en los beneficios o negación de la enfermedad, 7) acceso difícil a la medicación, y 8) complejidad de las medidas terapéuticas, lo que incluiría puntos como un costo elevado o un copago.

Estos supuestos pueden encontrarse en muchos pacientes con DM-2, lo que convierte a este síndrome en un buen modelo para de estudio sobre el tema. Se trata de una enfermedad crónica muy prevalente que alcanza al 20-30% de los mayores de 65 años y que puede prolongarse muchos años. Coexiste con otros procesos y exige una buena relación médico/enfermo. Genera complicaciones frecuentes y severas con alto impacto en la calidad de vida del sujeto. Hay que añadir la realidad cambiante del tratamiento, desde un primer paso representado por medidas no farmacológicas relativas a estilos de vida (ejercicio, alimentación, evitar hábitos tóxicos), hasta las complejas variedades de los tratamientos insulínicos. Todo ello pasando por los simples comprimidos de las diferentes familias de antidiabéticos orales. El manejo correcto de la situación se va a modificar en el tiempo y requiere controles muy frecuentes en cuya aplicación debe estar directa y profundamente involucrado el propio paciente y su entorno más próximo.

Adelantaré, como primera referencia cuantitativa, un estudio nacional francés conocido como *ENTRED STUDY*, donde se evalúa a 3637 pacientes con esta enfermedad. Sus resultados sugieren que la adherencia es buena en el 39% de los casos, mediana en el 49% y pobre en el 12%. Como factores de riesgo negativos para una buena adherencia este estudio destaca la edad (ser muy joven), la condición de emigrante, tener problemas económicos, asumir una mala aceptación de la enfermedad, vivir solo, disponer de un soporte social pobre, recibir escasa información sobre la enfermedad y, también, la necesidad de recurrir al especialista (5).

Este último aspecto no es banal ya que es importante el tipo de profesional que controla la enfermedad. Normalmente, aunque no siempre, se trata de un médico. Incluso en este caso puede serlo un generalista, habi-

tualmente el médico de atención primaria sobre todo cuando hablamos de seguimiento, o algún especialista, endocrino u otro, sea o no la DM el principal foco de interés del profesional. A veces el control se establece por diversos especialistas de órganos sobre los que la DM-2 puede incidir negativamente. Esta multiplicidad de posibles prescriptores complica enormemente el logro de una adherencia eficaz.

En esta y en otras enfermedades el tema de la cualificación del prescriptor es importante incluso si se trata de profesionales de la medicina. Un estudio en nuestro país sobre 493 pacientes cardiovasculares con edades entre 18 y 99 años y un seguimiento de 2 años mostraba que las tasas de abandonos (no adherencia) eran del 39.4% si la prescripción procedía del médico general y sólo del 22.4% si lo era del especialista. Este mismo estudio encontraba tasas crecientes de abandono según aumentaba el número de fármaco prescritos y de dosis indicadas a lo largo del día (6). Todo ello lo confirma un metanálisis de 29 estudios en pacientes mayores con enfermedad cardiovascular, incluida la DM-2 (1988-2011), donde se aprecia tanta mejor adherencia cuanto menor es el número diario de tomas (7).

A esta variabilidad de prescriptores contribuye el hecho de que estos pacientes se vean obligados a menudo a multiplicar sus normas terapéuticas con el fin de atenerse a los protocolos eficaces de prevención secundaria cardiovascular, nefrológica, neurológica, oftalmológica, etc, una vez establecido el diagnóstico de DM-2. La adherencia en estos casos es igualmente baja tanto cuando hablamos de fármacos, como, sobre todo, cuando lo hacemos sobre cuestiones referidas a los estilos de vida (8).

2.- LO QUE DICEN LOS PROTAGONISTAS Y LO QUE DICE LA LITERATURA

Resulta esencial conocer la realidad en la que nos movemos, así como lo que piensan y hacen los principales protagonistas. Para el primer punto me apoyaré en la literatura al respecto. Para lo segundo de unas encuestas que al OAT realiza desde hace años destinadas a mejorar nuestra información en este punto. En 2016 se publicaron los resultados de una dirigida al colectivo médico (9). En este año (2017) se han conocido los datos de otra mucho más amplia realizada sobre población general. La información relacionada con la DM-2, derivada de estos dos estudios tiene interés suficiente como para ser resumidos en esta revisión. Están en

curso encuestas similares dirigidas a los profesionales de enfermería y de farmacia, cuyos resultados aún se desconocen.

La opinión de los médicos se obtuvo a partir de una encuesta representativa sobre el tema enviada a 14365 médicos españoles. Se obtuvieron 1152 respuestas que abarcaban numerosas cuestiones relativas a lo que constituía la teoría y la práctica personal en relación con la adherencia. Un 36% de los participantes en el estudio trabajaba en atención primaria. Un 48% lo hacía en hospitales. El 61% trabajaba únicamente en el sector público. Las preguntas eran todas cerradas salvo una excepción que es la que creo de mayor interés para el tema que nos ocupa.

Las dos únicas preguntas abiertas del cuestionario pedían al encuestado que indicase las tres situaciones clínicas en las que los pacientes mantenían a su juicio una mejor/peor adherencia. La DM-2 aparecía en ambas opciones con una alta tasa de presencias. 402 médicos (37%) incluían a la DM2 entre las tres entidades en las que en su opinión se conseguía una buena adherencia, mientras que otros 350 (30%) la citaban en el grupo de las tres con una adherencia más difícil.

Este resultado, aparentemente contradictorio, me sugiere dos comentarios. En primer lugar que para más de las dos terceras partes de los médicos encuestados la diabetes tiene relieve suficiente como para haberla destacado entre las tres entidades clínicas más repetidas a la hora de ser citada expresamente en uno o en otro extremo. De hecho el resto de procesos mencionados de manera espontánea por los encuestados aparecen en ambas listas muy alejados de la DM-2. En segundo lugar llama la atención la discrepancia que cabe deducir de los resultados, con proporciones altas y no muy alejadas entre sí de profesionales que para bien o para mal centran su atención en la diabetes, lo que enfatiza a mi juicio la importancia de este trastorno. Nuestros datos no nos permiten de momento establecer variantes sobre algunos de los eventuales parámetros responsables de esta disparidad como pudieran ser la edad, el ámbito de ejercicio, ambulatorio u hospitalario, la especialidad del profesional encuestado u otros.

Para conocer la opinión del ciudadano el OAT llevó a cabo un estudio observacional, estatal y multicéntrico, dirigido a usuarios y acompañantes de oficinas de farmacia de todo el país, con una encuesta elaborada por el propio Comité Científico del OAT. Se obtuvieron 6.150 respuestas. Como método para valorar el propio grado de adherencia se pasó a todos los participantes el test de Morisky Green (10-11). El cuestionario ela-

borado ponía énfasis en 12 enfermedades crónicas. Entre ellas la DM-2. En todos los casos se obtuvieron datos sociodemográficos, información sobre las enfermedades y sobre su cumplimiento, así como acerca de los hábitos sociales y de la calidad de vida percibida.

La edad media de la muestra era de 65 años con una proporción similar de hombres y mujeres. El nivel de adherencia aumentaba con la edad. Se situaba entre un 43-45% en los menores de 50 años, para alcanzar el 54 y 55% a partir de los 60. Padecían DM-2 el 29.9% de los entrevistados. Tres de cada cuatro diabéticos tenían sobrepeso o algún grado de obesidad. La inmensa mayoría eran no fumadores o exfumadores, no realizaba ejercicio o lo practicaba de una manera esporádica y no seguían una dieta especial. El nivel de adherencia entre los diabéticos era mayor entre quienes no fumaban o eran exfumadores, practicaban ejercicio regularmente y/o seguían una dieta específica.

El índice de adherencia de los diabéticos (53.5%) era algo superior al general (51,6). Otros aspectos complementarios muestran que uno de cada cinco había abandonado el tratamiento en un momento dado. Las razones principales aducidas para ello fueron: encontrarse mal, tener dificultades con la toma o la administración, o percibir una mejoría. Se automedicaban uno de cada tres pacientes y, dentro de este grupo, sólo un tercio se lo comunicaba al médico. La fuente de información principal del paciente era el médico, seguido del farmacéutico, del personal de enfermería y de *internet*.

La mejor adherencia según avanza la edad ya había sido detectada por nosotros en el OAT a través de una muestra piloto previa, no centrado específicamente en la DM-2, llevado a cabo en la Comunidad de Madrid. En ella la adherencia aumentaba con la edad hasta alcanzar el 61% entre los 81 y 91 años, mientras que por debajo de los 60 años no se alcanzaba el 50% en ninguna década (12)

El plan terapéutico de la DM-2 debe incluir siempre recomendaciones sobre los estilos de vida. En relación con la actividad física sabemos que la adherencia a largo plazo es, en general, muy mala y da lugar a más del 50% de abandonos a los 6 meses (13). Ello es así incluso cuando se siguen las indicaciones de guías y protocolos (14). Con todo existen experiencias positivas (15). Como factores que favorecen la adherencia a los programas de actividad física se han señalado la buena salud subjetiva, una historia previa de actividad a lo largo de la vida, el hecho de no fumar y un entorno ambiental favorable. En el estudio del OAT el 46% de los encuestados afirmaban no llevar a cabo nunca ningún tipo de ejerci-

cio, especialmente a partir de los 70 años y, en mayor medida, en el caso de las mujeres.

Si acudimos a la literatura para conocer el grado de adherencia de los pacientes con DM-2 las evidencias son igualmente pobres. Ya se han señalado los datos franceses del estudio *ENTRED* (5). En España Gil-Guillén *et al.*, encuentran que sólo un 10-15% de los pacientes llevan a cabo correctamente las medidas higiénico dietéticas. En el caso de los fármacos hipoglucemiantes la proporción de fidelidad sube hasta el 50% (16). A estas cifras tan negativas parece que también contribuye el médico, dado que existe una tendencia bastante extendida entre los profesionales a ignorar el eventual incumplimiento terapéutico (17)

Un estudio llevado a cabo en atención primaria, también realizado en España, sobre 320 pacientes con una edad media de 67.5 años y con 12 meses de seguimiento, mostró que un 66% de los pacientes mantenía al final un buen control a través de HbA1, mientras que el incumplimiento terapéutico global era del 36.1%. Como ocurre en el estudio del OAT los sujetos de más edad resultan ser mejores cumplidores, sin que hubiera diferencias en función del sexo (18)

Cramer *et al.*, observaron el grado de incumplimiento a lo largo de un año en pacientes con antidiabéticos orales. El número de días correctamente cubiertos fue del 70%. A lo largo del año del estudio únicamente el 59% de los pacientes tomó más del 80% de la medicación prescrita. (19). Otros estudios españoles que valoran el incumplimiento a corto plazo con este tipo de fármacos dan tasas similares. 45% de incumplidores en el estudio de García Navarro (17) y 51.5% en el de Piñero (20). El estudio INERCIA, también en atención primaria, apunta a tasas de adherencia con antidiabéticos orales en torno al 50% (21).

La cuestión del copago fue revisada en un metaanálisis a partir de las bases de datos de PubMed, Scopus y Cochrane con los epígrafes diabetes mellitas e insuficiencia cardiaca como referencias. Se constató una gran pobreza de estudios al respecto. Sin embargo se pudieron seleccionar 36 publicaciones. El resultado de esta revisión pone de manifiesto que a menor copago mejor adherencia. También mejores resultados en términos de salud y en costes sanitarios totales (22).

Cuando se analiza a los pacientes en tratamiento con insulina las tasas de adherencia suelen ser muy variables. En ocasiones muy bajas hasta alcanzar en algunos casos un 79% de no cumplidores (23). Mejores son los resultados de un estudio multicéntrico, ambulatorio, prospectivo y longitudinal, centrado en 131 pacientes con DM-2 y edad media de 66.4

años que requerían insulina. El seguimiento fue de 2 años con visitas semestrales y supervisión mantenida. La adherencia media era alta pero disminuía con el tiempo, pasando del 82.5% a los 6 meses al 71.8% a los 24. En todo caso un buen control final de la glucemia sólo se lograba en el 22.3% de pacientes (24).

La adherencia durante seis meses a la insulina autoadministrada fue analizada en un grupo de 378 sujetos con DM-2 a través de un cuestionario. Un 31.1% de los pacientes resultaron ser no adherentes. En el análisis multivariante de las causas de fallo aparecen: el olvido, el hecho de notar mejoría o lo contrario (empeoramiento) o estar fuera de casa durante un tiempo prolongado (25).

Las ventajas de los análogos de la insulina sobre la insulina humana hacen que aquellos se vayan imponiendo de manera progresiva. Ello plantea el problema de una eventual mala adherencia cuando la indicación se hace en pacientes que estaban previamente con insulina humana, debido a que se hace preciso un esquema terapéutico distinto. Se ha analizado el paso de la insulina humana a los análogos en 3467 diabéticos (54% mujeres) con una edad media de 64 años. La adherencia se mantuvo en términos similares a los previos en el 56.6% de los casos. Plantearon problemas moderados el 11.2% de los pacientes y problemas severos o muy severos el resto. Las dificultades mayores para mantener una buena adherencia aparecían cuando se modificaban los esquemas de comidas, así como cuando se trataba de identificar sujetos con baja percepción de enfermedad o en los pacientes con síntomas depresivos (26).

La diferencia de adherencia entre ambas formas de tratamiento no es vivida así por los protagonistas como se manifiesta en un estudio reciente que compara dos cohortes de pacientes tratados bien con insulina humana, bien con análogos de la insulina. El instrumento de valoración fue el test de Moriski-Green. Se habían incluido 238 diabéticos de los que 69% recibían insulina humana. No se encontraron diferencias en cuanto al grado de adherencia entre ambos grupos (27).

Algunos estudios han valorado el grado de cumplimiento cuando la DM-2 se asocia, como ocurre con frecuencia, a otros procesos patológicos igualmente comunes, como puede ser la hipertensión arterial (HTA). En este caso los resultados muestran que el grado de control de la DM-2 es más pobre y que la tendencia dominante es a priorizar el control de la HTA (28-29). Otro estudio de seguimiento (7 meses) llevado a cabo sobre 100 pacientes ambulatorios con una edad media de 72 años (42-97 a.) en los que coexistían igualmente HTA y DM2 medía el grado de adherencia

a través de tres procedimientos: Moriski-Green, test de Batalla y recuento de comprimidos. El grado de cumplimiento no superaba el 50% con cualquiera de los métodos utilizados (30).

Un estudio japonés valora las complicaciones al año del diagnóstico según se haya mantenido o no una buena adherencia (31). Incluía a 9547 sujetos adherentes a las indicaciones terapéuticas y 1784 que no lo eran. Las complicaciones microvasculares era significativamente más alta en los no-adherentes, sin embargo, no se observaron diferencias en las macrovasculares, probablemente por el escaso tiempo comprendido. También resultaron ser significativamente más altos los costos sanitarios globales en el grupo con una mala adherencia, tanto en el primer año como durante los cinco siguientes.

Otra variable para analizar el grado de la adherencia la constituye el nivel asistencial donde se ubica el sujeto. Un estudio con 4660 pacientes crónicos los divide en dos grupos equivalentes según reciban o no los cuidados la residencia («*medical home*») o fuera de ella. Encuentran tasas de adherencia significativamente distintas: 64% en el primer grupo y 50% en el control. Este estudio no mostró diferencias significativas en cuanto al grado de adherencia en función de la patología crónica analizada (diabetes, hipertensión o hiperlipidemia) (32).

El estudio PRISMA en nuestro país analiza el comportamiento frente a la adherencia en un extenso grupo de médicos de atención primaria que son a la vez diabéticos. Para ello se centra en 495 médicos de familia voluntarios de los que el 27.7% son diabéticos o prediabéticos. Un 71.4% de los diabéticos se trataban a sí mismos. Más de la mitad (51%) utilizaba dos o más fármacos, el más habitual de los cuales era la metformina (74.3%). Sorprendentemente el 12.5% seguían siendo fumadores activos. En estos pacientes el control metabólico —y cabe interpretar que el de adherencia— se encontraba en niveles más altos que los descritos para la población general (33). ¡Menos mal!

3.- ALGUNAS INICIATIVAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

Antes de describir algunas publicaciones con experiencias al respecto quiero señalar que existen intentos de mejora a través de modelos teóricos sobre los que basar estrategias de mejorar de la adherencia en la DM-2. Por ejemplo, el elaborado por Farminindustria con el título de «Plan de adherencia al tratamiento de Farminindustria: Modelo para la Diabetes

tipo 2» (34). El supuesto se basaría en pacientes recién diagnosticados que reciben metformina. El problema en éste y en otros casos similares es que se trata de modelos excesivamente teóricos de difícil o nula aplicabilidad. En este supuesto, por ejemplo, se prescinde de algo tan básico —y tan difícil a la hora de lograr una buena adherencia— como son los aspectos relativos a los estilos de vida. Quizás el interés de analizar el desarrollo de estos modelos va más por lo que tienen de esfuerzo de reflexión en torno al tema que no por lo que en si mismos pueden aportar.

Las ventajas de una buena adherencia son obvias. Los trabajos dedicados a mejorar la situación actual se multiplican. Un macroestudio publicado este mismo año recoge la experiencia de 11.272 pacientes de la administración de veteranos con DM-2 a los que se realizó un seguimiento durante cinco años (35). Este estudio enfatiza, sobre todo, un descenso muy significativo de los costos sanitarios globales. También una mejora, igualmente significativa, de la calidad de vida individual de estos pacientes.

Las posibilidades de mejora en un síndrome tan complejo como la DM-2 tienen que plantearse siempre en un terreno multifactorial y comprometer para su optimización a un elevado número de profesionales. Por el contrario, como hemos visto, las experiencias que podemos encontrar en la literatura suelen ceñirse a aspectos muy concretos, que, por lo general, están centradas en un solo punto, y no han resultado siempre todo lo satisfactorias que sería deseable. Uno de los esfuerzos más ambiciosos y plurales quizás sea el estudio STENO-2, que compara los resultados en el seguimiento de un tratamiento intenso y multifactorial aplicado a un grupo de diabéticos vs otro grupo equivalente sometido a tratamiento convencional. Los resultados mostraban a largo plazo una reducción de las complicaciones macrovasculares en el primero de estos grupos del 53%, de las microvasculares del 60% y de la mortalidad del 59% (36).

Entre los trabajos de intervención más ambiciosos merece la pena destacar, por estar centrado en los estilos de vida, el publicado hace unos años sobre 5145 diabéticos obesos o con sobrepeso. La edad estaba entre 45 y 75 años. El objetivo fundamental era valorar la movilidad autorreferida comparando dos grupo (control y de intervención) sobre hábitos de vida, con controles anuales durante 4 años. La conclusión principal fue que perder peso y hacer ejercicio retrasaban las pérdidas motoras ($p < 0.001$) (37).

La actividad física mantenida es una pieza clave en el tratamiento de estos pacientes. Pese a ello el grado de adherencia es bajo como ya se ha

señalado. Las recomendaciones incluyen ejercicios aeróbicos moderados, aunque las guías de 2010 animan a elevar sus niveles de intensidad. Los ejercicios de resistencia parece que contribuyen también a mejorar los niveles glucémicos. Indicar su práctica a través de mecanismos únicos y fomentar la motivación de manera individual adaptada a las características de cada persona puede ser una vía para obtener mejores niveles de adherencia (38). También el apoyo familiar directo a la hora de estimular la puesta en marcha y el mantenimiento de cualquier programa de actividad física (39).

No está claro si el tratamiento inicial y, sobre todo, el seguimiento ofrecen o no mejores resultados en función de que sea un generalista (médico de familia, internista o geriatra) o un especialista (endocrino, unidades específicas de seguimiento) quien se responsabilice del paciente. En todo caso parece claro que profesionales no médicos, como farmacéuticos, enfermeros e incluso psicólogos, pueden y deben desempeñar un papel relevante para el logro de una mejor adherencia. Probablemente es el médico de familia quien, en la práctica, realiza mayoritariamente el seguimiento, quizás con la excepción de los sujetos institucionalizados en residencias.

Un estudio con metodología DELPHI que incluía esencialmente a médicos de atención primaria ha tratado de abordar el tema de manera plural (40). Sus dos conclusiones principales, quizás un tanto simples, pero llenas de sentido común, son que se necesita una mejor formación específica por parte de los profesionales y, junto a ello, poder disponer de los recursos necesarios en la consulta, sobre todo de tiempo y de una buena coordinación con la enfermería, la farmacia y el entorno más inmediato del paciente.

Una publicación, no específicamente orientada a los pacientes diabéticos, pone énfasis en las ventajas de la revisión periódica de la medicación a través de la oficina de farmacia, algo que las autoridades sanitarias holandesas recomiendan practicar sistemáticamente desde 2008 para todo paciente de más de 65 años, polimedicado con cinco o más fármacos. En Holanda esta vía ha sido asumida por el 62% de los casos potenciales y ha reducido las prescripciones inadecuadas en un 19%. El mayor entrenamiento del farmacéutico fue otro de los factores implicados en el logro de una mejor adherencia. El programa incluye sistemas informáticos compartidos con el médico de AP (41).

Un estudio observacional, autoadministrado evalúa los niveles de compromiso de los diferentes colectivos implicados. Fue llevado a cabo

por vía electrónica a través de un cuestionario de 11 preguntas sobre factores y estrategias orientadas a mejorar la adherencia a la medicación. Incluía a 963 pacientes con DM-2, a 988 médicos y a 419 farmacéuticos. La «complejidad en la medicación», así como el «riesgo de efectos adversos» fueron destacados como factores negativos relacionados con los fármacos a la hora de conseguir una buena adherencia por más del 97% de los médicos y apenas por 76 y 72% respectivamente de los farmacéuticos. Médicos y pacientes apuntaron como otro factor negativo (ambos colectivos con 80.8% de respuestas), la cuestión del copago, mientras que sólo aludió a ello un 48.6% de los farmacéuticos. Ajustar la medicación a lo que son las rutinas de las actividades de la vida diaria era, a juicio del 43% de los pacientes, la mejor estrategia para reducir la complejidad terapéutica. Los médicos estimaban que lo mejor para lograr una buena adherencia era reducir la frecuencia y el número de tomas. Los autores sugieren a los farmacéuticos mejorar la relación con el médico prescriptor para lograr tasas de adherencia más altas (42).

El papel de los profesionales de enfermería es fundamental en los campos de asesoramiento, control y seguimiento. Como se destaca en varios trabajos al respecto, lo es sobre todo por la mayor proximidad en el lenguaje y por la posibilidad más acusada de buscar y encontrar complicidades (43-44). Una revisión sistemática que alcanza hasta noviembre de 2016, seleccionan 14 artículos sobre 82, con 2028 pacientes para valorar las ventajas de mantener una entrevista enfermero/paciente en el momento del alta hospitalaria. Los resultados indican una mejor adherencia durante los meses siguientes en los grupos de intervención, aunque los autores señalan que los periodos de seguimiento son desiguales entre los diferentes estudios lo que puede condicionar una recomendación común (45).

Cada vez más los avances tecnológicos van implantando sistemas más o menos complejos de medición de la adherencia (SMA). Están diseñados para proporcionar información sobre el comportamiento del paciente de manera que se pueda actuar de inmediato, con capacidad de información automatizada y posibilidad de enviar alertas. La comunicación debe ser bidireccional e inmediata y su diseño establecido en base al entorno y a las necesidades del paciente (46). Los aspectos principales que deben ser tenidos en cuenta en cualquier sistema de este tipo son: su aplicabilidad, su objetividad, su persistencia, la aceptabilidad al paciente y cuidador, la facilidad de uso, la posibilidad de ofrecer varias mediciones simultáneas, la de establecer correcciones en tiempo real y, evidente-

mente, todo lo relacionado con la ecuación coste/efectividad. También la capacidad de los sistemas aplicados para detectar y corregir los errores de prescripción (47).

REFERENCIAS

- 1.- Ribera Casado JM.- La adherencia terapéutica: un problema en el paciente mayor. *An Real Acad Nal Med* 2013; CXXX:136-353.
- 2.- Vicente Herrero MT, Terradillos García MJ, Capdevila García LM, Ramírez Iñiguez MV.- Costes por incapacidad temporal en España derivados de la diabetes mellitas y de sus complicaciones *Endocrinol Nutr* 2013; 60:447-55.
- 3.- World Health Organization. Adherence long-term therapies. Evidence for action. WHO. Geneve. 2003.
- 4.- Osterberg L, Baschke T.- Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-497.
- 5.- Tiv M, Viel JF, Mauny F, *et al.*- Medication adherence in type-2 diabetes: The ENTRED Study 2007, a French population based study. *Plos One* 2012; 7(3):e32412.
- 6.- García-Reyes M, López-Torres J, Ramos García E, Alcarria Rozalén A, Fernández Olano C, López Verdejo MA.- Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedades cardiovasculares. *Med Clin (Barna)* 2002; 118:371-375.
- 7.- Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R.- Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:669-80.
- 8.- Fuster V.- Un problema alarmante en prevención secundaria: con un bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(supl 2):10-16.
- 9.- Ribera JM, Cobos JL, Valdés C, de Lucas P, Mugarza F, Taibo C, Díaz J.- Adherencia terapéutica, la visión del Médico». *Observatorio Adherencia Terapéutica* (ed) ISBN 978-84-608-9505-3. Madrid. 2016.
- 10.- Moriski DE, Green LW, Levine DM.- Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24:67-74.
- 11.- Moriski DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ.- Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008; 10:348-54.
- 12.- Comité Científico del Observatorio de la Adherencia al Tratamiento (OAT).- Adherencia al tratamiento en la Comunidad de Madrid. Análisis mediante encuesta poblacional. 2012. <http://www.oatobservatorio.com/wp-content>.
- 13.- White JL, Ransdell LB, Vener J, Flohr A.- Factors related to physical activity adherence in women: review and suggestions for future research. *Women Health* 2005; 41:123-148.
- 14.- Rhodes RE, Warburton DE, Murray H.- Characteristics of physical activity guidelines and their effect on adherence: a review of randomized trials. *Sports Med* 2009; 39:355-75.

- 15.- Garmendia ML, Dangour AD, Albala C, Eguiguren P, Allen E, Uauy R.- Adherence to physical activity intervention among older adults in a post-transitional middle income country: a quantitative and qualitative analysis. *J Nutr Health Ageing* 2013; 17:466-471.
- 16.- Gil-Guillén V, Palazón-Bru A, Pereira-Expósito A, Perseguir-Torregrosa Z.- Estrategias para mejorar el cumplimiento en la práctica clínica diaria. *Hipertens Riesgo Vasc* 2012; 29 (supl 1):20-27.
- 17.- García Navarro MD, Orozco-Beltran D, Gil-Guillén V, Carratala Munuera C, Perol Moltó Carmen, Merino Sánchez J.- Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes y dislipemia. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (supl 2): 141-6
- 18.- López-Simarro, Brontons C, Moral I, Cons-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, *et al.*- Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitas tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2012;138:377-84.
- 19.- Cramer JA, Benedict A, Muszbek N, Keskinaslan A, Kahn ZM.- The significance of compliance and persistence in the treatment of diabetes, hypertension and dyslipidemia: a review. *Int J Clin Pract* 2008; 62:76-87
- 20.- Piñeiro F, Gil V, Donis M, Torres MT, Orozco D, Merino J.- Factors involved in noncompliance with drug treatment in non-insulin dependent diabetes mellitas. *Aten Primaria* 1997; 20:415-20
- 21.- González Clemente JM, Font B, Lahoz R, Llauradó G, Gambas G.- Grupo de investigadores del estudio INERCIA. Inercia clínica en pacientes con diabetes mellitas tipo 2 no insulinizados en tratamiento con antidiabéticos orales. *Med Clin (Barc)* 2014; 42:478-64.
- 22.- Gourzouliis G, Kourlaba G, Stafylas P, Giamouzis G, Parissis J, Maniadakis N.- Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and Herat failure. *Health Policy* 2017; 121:363-77.
- 23.- Rajagopalan R, Joyce A, Smith D, Ollendorf D, Murray FT.- Medication compliance in type 2 diabetic patients: retrospective data analysis (abstract). *Value Health* 2003; 6:328.
- 24.- Marquez Contreras E, Martell Clarón N, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martínez de Pablos JL, Ferrero García J, *et al.*- El cumplimiento terapéutico con insulina en el tratamiento de la diabetes mellitas tipo 2. Estudio CUMINDIAB. *Aten Primaria* 2012; 44:74-81).
- 25.- Gerada Y, Mengistu Z, Demessie A, Fantahun A, Gebrekirstos K.- Adherence to insulin self administration and associated factors among diabetes mellitas patients at Tikur Anabasse specialized hospital. *Diabetes Metab disorders* 2017; doi 10.1186/s40200-017-0309-3.
- 26.- Kokoszka A.- Treatment adherence in patients with type 2 diabetes mellitas correlatos with different doping styles, low perception of self-influence on disease, and depressive symptoms. *Patien Prefer Adherente* 2017; 11:587-95.
- 27.- Machado-Alba JE, Medina Morales DA, Echevarri-Castaño LF.- Comparison of medication adherence in diabetes mellitas patients on human versus analogue insulins. *Expert Opin Drug Sav* 2017; 16:133-7.
- 28.- Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D, Pérez RP, Alfonso JL, Redón J, Pertusa Martínez S, *et al.*- Clinical inertia in diagnosis and treatment of hiperten-

- sión in primary care. Quantification and associated factors. *Blood Press* 2010; 19:3-10.
- 29.- Nelson SA, Dresser GK, Vandervoort MK, Wong CJ, Feagan BG, Mahon JL, *et al.*- Barriers to blood pressure control: A STITCH substudy. *J Clin Hypertens* 2011; 13:73-80.
 - 30.- Gutiérrez Angulo MI, Lopetegui Uranga P, Sánchez Martín I, Garaigordabil-Landazabal M.- Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitas 2. *Rev Calid Asist* 2012; 27:72-7.
 - 31.- Fukuda H, Mizobe M.- Impact of nonadherence on complication risks and healthcare costs in patients newly-diagnosed with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 123:55-62.
 - 32.- Lauffenburger UJC, Shrank WH, Bitton A, Franklin JM, Glynn RJ, Krumme AA, *et al.*- Association between patient-centered medical-homes and adherence to chronic disease medication: a cohort study. *Ann Intern Med* 2017; 166:81-88.
 - 33.- Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J.- Prevalence and control of type 2 diabetes mellitas among primary care physicians in Spain. The PRISMA Study. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64:402-6.
 - 34.- Farminindustria.- Plan de Adherencia al Tratamiento.y uso responsable del medicamento. Madrid. 2015. Pgs: 87-89. www.codigofarminindustria.org
 - 35.- Brunton SA, Polonsky WH.- Hot topics in primary care: medication adherence in type 2 diabetes mellitus: real-world strategies for addressing a common problem. *J Fam Pract* 2017; 66 (4 suppl):S46-S51.
 - 36.- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pederson O.- Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:580-91.
 - 37.- Rejesky WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, *et al.* Lifestyle changes and mobility in obese adults with type 2 diabetes *N Engl J Med* 2012; 366:1209-17.
 - 38.- Buresh R, Berg K.- Exercise for the management of type 2 diabetes mellitas. Factors to consider with current guidelines. *J Sports Med Fitness* 2017; doi 10.23736/s0022-4707.17.06969-9.
 - 39.- Mayberry LS, Osborn CY.- Family support, medication adherence, and glycemic control among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:1239-45.
 - 40.- Orozco-Beltrán D, Mata-Casés M, Artola S, Conthe P, Mediavilla J, Miranda C.- Abordaje de la adherencia en diabetes mellitus tipo 2: situación actual y propuestas de posibles soluciones.. *Aten Primaria* 2016; 48:406-20.
 - 41.- Teichert M, Luijben SN, Weraldama A, Schalk T, Jannsen J, Wensing M, *et al.* Implementation of medication reviews in community pharmacies and their effect on potentially inappropriate drug use in elderly patients. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35:719-26.
 - 42.- Labrador Barba E, Rodríguez de Miguel M, Hernández Mijares A, Alonso Moreno FJ, Orera Peña ML, Aceituno S, *et al.*- Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitas: perspectives of patients, physicians, and pharmacists on the Spanish health care system. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11:707-18.

- 43.- Van Camp YP, Van Rompaey B, Elseviers MM.- Nurse-led interventions to enhance adherence to chronic medication: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:761-79.
- 44.- Lumillo-Gutierrez I, Urpí-Fernández AM.- Intervenciones dirigidas por enfermeras para mejorar la adherencia a la medicación crónica. *Enferm Clin* 2013; 23:133-4.
- 45.- Verloo H, Cholero A, Kiszio B, Kampei T, Santiso V.- Nurse interventions to improve medication adherence among discharged older adults: a systematic review. *Age&Ageing* 2017; 44:747-54.
- 46.- Stegemann S, Baeyens JP, Cerreta F, Chanie E, Löfgren A, Maio M, *et al.*- Adherence measurement systems and technology for medications in older patient populations. *Eur Geriatr Med* 2012; 3:254-60.
- 47.- García Ramos SE, Baldovinos Utrilla, Herrero Fernández M, Lebrero García A.- Detección de errores de prescripción asociados a un sistema de prescripción electrónica. *Farm Hosp.* 2012; 36:439-40.

**HIDATIDOSIS PULMONAR Y MIOEPICÁRDICA.
SIMILITUDES Y DISCORDANCIAS**

***LUNG AND MYOEPICARDICAL ECHINOCOCCOSIS.
SIMILARITIES AND DIFFERENCES***

Por el Excmo. SR. D. GABRIEL TÉLLEZ DE PERALTA

Académico de Número

Resumen

El término hidatidosis hace referencia al desarrollo en el humano de tumoraciones quísticas por la interacción entre una larva del «Echinococcus granulosus» y el huésped. Es endémica en países con abundancia de ganado ovino y bovino, que se constituyen como huésped intermediario habitual hasta llegar al intestino del perro.

El ser humano interfiere en el ciclo vital del parásito como huésped intermediario accidental.

En la hidatidosis pulmonar los quistes son uniloculares, sin vesiculación endógena, en contraste con las restantes localizaciones anatómicas.

Abstract

The term echinococcosis refers to the development in humans of cystic tumours caused by the interaction between larvae from «Echinococcus granulosus» and the host. It is endemic to vastly bovine and ovine populated countries, which constitute the common intermediate hosts until it's arrival to dog intestines.

Humans interfere in the vital cycle of the parasite as accidental intermediate hosts.

In lung echinococcosis cysts are unilocular, without endogenous vesiculation, in contrast to the remaining anatomical locations.

Puede parecer algo insólito que en pleno siglo XXI traiga a la Academia el tema de la hidatidosis, pues parecería que es un problema ya desaparecido de nuestro entorno médico actual. Pero no es así, porque

si revisamos la estadística del Ministerio de Sanidad, en los 3 últimos años, la hidatidosis continúa teniendo una incidencia del 0,3% por cada 100.000 habitantes, de los que el 28% proceden de países extranjeros donde la prevalencia de los quistes hidatídicos continúa siendo elevada.

Es necesario recordar que la erradicación de la hidatidosis es posible y deseable en nuestro medio. Tenemos el ejemplo de Islandia. Sabemos que a finales del s. XIX Islandia tenía una gran incidencia de esta infestación, porque los perros que acompañaban a los barcos balleneros se encargaron de propagarla. Pero bastó con la acertada decisión de dos geniales investigadores, Finsen que era médico y Krabe, veterinario, para conseguir su erradicación. Simplemente prohibiendo que estuvieran en contacto los perros que iban con el ganado lanar.

El término hidatidosis se refiere al desarrollo de unos fenómenos quísticos como consecuencia de la parasitación en el organismo humano de la larva de la *Tenia Equinococcus*.

El *Equinococcus* en estado adulto es un gusano platelminto perteneciente a la clase de los cestodos y a la familia de las tenias. De las 4 especies conocidas (*E. granuloso*, *E. multilocularis*, *E. vogeli* y *E. oligartus*), tan solo el *E. granuloso* y el *equinococcus multilocularis* son patógenos para el hombre, aunque es el *equinococcus granuloso* el causante de la enfermedad hidatídica en la mayoría de los casos.

EPIDEMIOLOGÍA

La hidatidosis es una antropozoonosis propagada en determinadas áreas geográficas en las que es endémica, especialmente en zonas agropecuarias en las que se dan las condiciones más adecuadas: abundancia de ganado bovino y ovino, especialmente éste último y deficiencias en el control sanitario que permite al acceso de los perros a las vísceras del ganado portador de quistes hidatídicos. El ganado herbívoro es el huésped intermediario habitual, y el hombre, en áreas con condiciones sanitarias deficientes, interfiere en el ciclo vital del parásito como huésped intermediario accidental. Las áreas endémicas del *E. granuloso* corresponde a la cuenca mediterránea, América del Sur, Australia y Nueva Zelanda.

El *E. multilocularis*, productor de una forma más grave de la enfermedad, por su crecimiento multivesicular exógeno (de ahí el nombre de hidatidosis alveolar) se distribuye fundamentalmente por los países árticos, Centroeuropa, antigua Unión Soviética y Japón. No se ha observado en España.

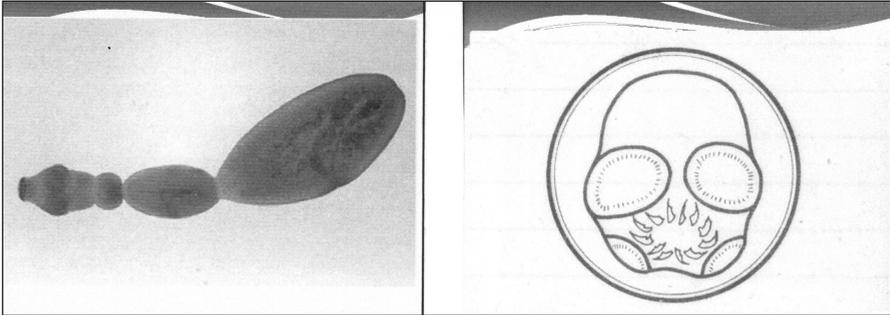


Figura 1. Morfología del Equinococcus Granuloso.

MORFOLOGÍA DEL E. GRANULOSO (Fig. 1)

El gusano adulto del E. granuloso mide de 1,5 a 6 mm de longitud, tiene cuerpo aplanado (platelminto) que se compone de una cabeza o escólex provista de una doble corona de ganchos y cuatro ventosas y el cuerpo o estróbilo que se compone de 3 ó 4 segmentos denominados proglótides. Cada proglótide contiene un aparato genital hermafrodita. La maduración de este aparato genital se va completando progresivamente, a medida que el segmento correspondiente se aleja de la cabeza o escólex. El último segmento del gusano adulto es la proglótide grávida, que contiene los huevos u oncosferas, en número que puede ser superior a 800. Estos huevos son muy resistentes a los agentes físicos y químicos, por lo que pueden sobrevivir en condiciones adversas durante semanas o meses.

CICLO EVOLUTIVO DE LA TENIA EQUINOCOCUS (Fig. 2)

Es una forma elemental de vida, doble y sucesivamente parásita, que necesita para sobrevivir la hospitalidad, primeramente, del tubo digestivo del perro para alcanzar la forma adulta de la tenia equinococcus. Después, bajo la forma de larva hidatídica, necesita la implantación obligatoria en los órganos o vísceras de los animales herbívoros, ovejas y vacas, por orden de frecuencia.

La tenia equinococo vive en el intestino delgado del perro (también otros cánidos salvajes pueden estar infestados). Los huevos son eliminados con las defecaciones del perro, contaminando prados, huertas y pozos de agua. Los herbívoros al alimentarse ingieren estos huevos, constituyéndose en el huésped intermediario habitual. El hombre, al

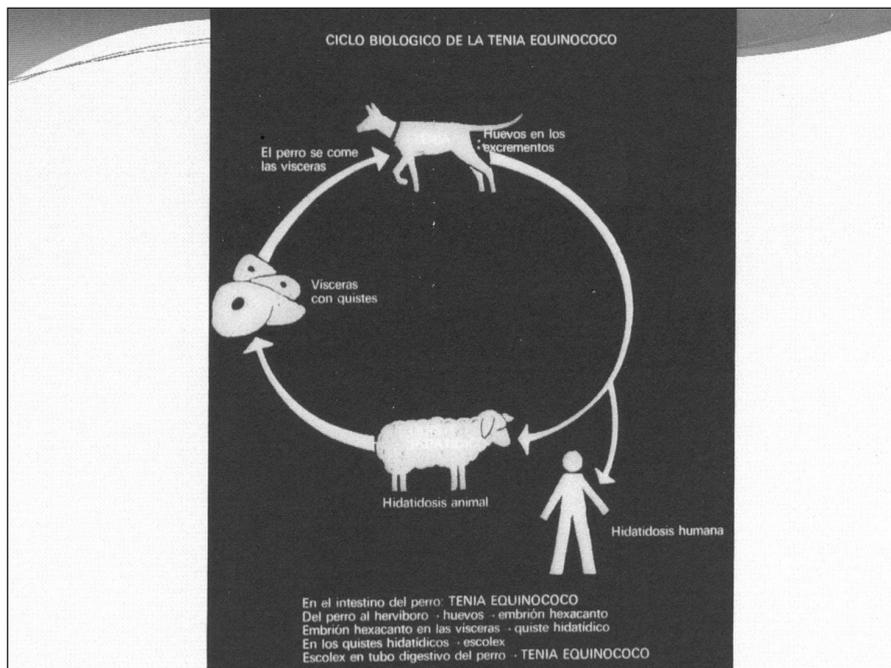


Figura 2. Ciclo evolutivo de la Tenia Equinococo.

interponerse en el ciclo normal se convierte en huésped intermediario accidental, sustituyendo a la oveja en el momento en el que ingiere huevos de *E. granulosus*. Se contagia bien a través del agua o verduras contaminadas con la que se alimenta o por contacto directo con el perro, que después de lamerse la porción final del tubo digestivo, con todo su material contaminante, no es raro que laman a sus dueños o al menaje que éstos utilizan.

Una vez que los huevos son ingeridos pierden en el estómago la capa quitinosa que los protege y es liberado el embrión hexacanto, así llamado por los seis ganchos que posee y atravesando la pared intestinal alcanza los vasos sanguíneos del sistema porta. Aunque mide de 20 a 25 micras, puede atravesar las mismas barreras que un hematíe.

Parte de estos embriones se detienen en el primer filtro que encuentran, el hígado, donde se desarrolla la hidátide, sufriendo una transformación vesiculosa. Esta vesícula, cuando es fértil, contiene los escólex a partir de los cuales se vuelve a desarrollar la tenia equinococo, cuando las vísceras así contaminadas son ingeridas por el perro, completando el ciclo evolutivo del parásito.

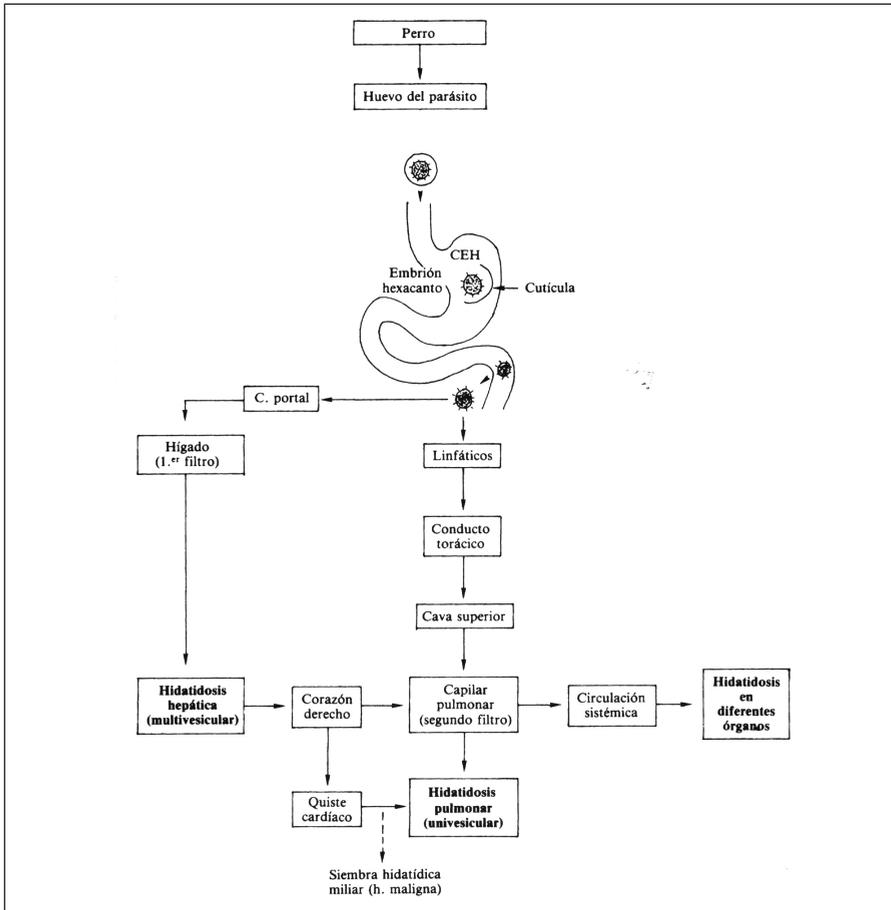


Figura 3. *T. equinococcus*: mecanismo de parasitación humana.

También es posible que algunas oncosferas o embriones hexacantos sigan la vía linfática y por el atajo de la cisterna de Pecquet entren en la circulación venosa general, eludiendo el filtro hepático. Este mecanismo es excepcional, como también lo es la penetración de huevos por inhalación en la vía respiratoria, como ha sido demostrado por Thomov.

En otras ocasiones (Fig. 3) los embriones hexacantos atraviesan el filtro hepático y través de las venas suprahepáticas llegan al corazón derecho y por la arteria pulmonar alcanzan la circulación capilar pulmonar, segunda barrera que suelen encontrar en el camino. Llegados al pulmón, la gran mayoría de ellos sufre la transformación vesiculosa, desarrollándose una hidátide llena de líquido con sus escólex correspondientes.

Todavía existe la posibilidad de que los embriones logren salvar también este segundo filtro y a través de las venas pulmonares lleguen hasta la aurícula y ventrículo izquierdos, desde donde se distribuirán por la circulación general, pudiendo alcanzar cualquier punto del organismo.

Cada larva producida en el interior del quiste, denominada escólex, podrá llegar a convertirse en un gusano adulto si consigue salir de su huésped intermediario habitual, la oveja, y asentar en el intestino del perro, su huésped definitivo, cuando se alimenta de vísceras de animales con quistes hidatídicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Anatómicamente hay que distinguir en el quiste hidatídico varias estructuras diferentes, destacando sobre todo la hidátide o vesícula, originada por el parásito, y la adventicia, producida por el huésped.

1. La hidátide es bien conocida, consta de un continente, formado por la suma de dos membranas y de un contenido: el líquido hidatídico.

A) Continente.

Las dos membranas superpuestas que constituyen la pared del quiste hidatídico son las siguientes:

a) La membrana hialina o cutícula anhistá. Es la capa externa, de color blanco, desprovista de células, frágil, comparable a la clara de huevo cocido y se dispone en láminas sucesivas. A través de esta membrana hialina se realiza, por un mecanismo de osmosis, el paso del agua y de los nutrientes necesarios para la vida del parásito.

b) La capa prolígera o germinativa. Es la capa interna, muy fina y trasparente, íntimamente adosada a la cara interna de la membrana hialina. Aquí tiene lugar la germinación de los elementos fértiles del parásito, por los que debe considerarse como el elemento realmente vivo del parásito. En esta capa pueden desarrollarse

las vesículas hijas. En esta capa germinativa se forman los escólex a partir de unos acúmulos celulares, conocidos como cápsulas prolíferas. Al desprenderse estas cápsulas íntegras o los escólex que contienen, flotan en el líquido hidatídico y terminan sedimentándose, formando un poso que se conoce como «arena hidatídica de Devé».

B) Contenido.

El contenido está constituido por el líquido hidatídico, limpio como agua de roca, de aspecto cristalino, incoloro, inodoro, pero de sabor salado. Es el producto de un trasudado del suero del huésped a través de la membrana hidatídica.

El lento crecimiento del quiste hidatídico vivo, siempre en relación con la diferente resistencia que oponen los tejidos vecinos del huésped, es el resultado del progresivo aumento del líquido contenido en su interior.

2. La adventicia o periquística. Esta capa no es suministrada por el parásito, sino por el huésped como consecuencia de una respuesta inflamatoria del tejido pulmonar que rodea el parásito. Consta de tres capas: la capa interna es lisa y lustrosa, con cierta semejanza con una membrana serosa, muy pobre en fibras y en células. La capa media es de naturaleza fibrosa y la capa externa es inflamatoria activa.

No existe plano de separación entre la capa periquística y el tejido circundante normal del huésped, que mediante la vascularización aporta al quiste los elementos nutritivos necesarios para su supervivencia.

SINTOMATOLOGÍA DEL QUISTE HIDATÍDICO PULMONAR

La sintomatología del quiste hidatídico es extraordinariamente variable y se rige por dos nociones fundamentales: la evolución y el asiento o localización.

Tiene interés práctico dividir la evolución en tres periodos:

1. Periodo inicial. Suele permanecer latente mucho tiempo. Mientras no se complique y su tamaño no sea muy grande, apenas se manifiesta clínicamente. Por eso se descubre frecuentemente de manera accidental en una exploración radiológica por otro motivo.
2. Periodo de quiste cerrado o de tumor. Los síntomas más frecuentes son:
 - Dolor, que es inconstante. Suele ser por irritación pleural o neuritis.
 - Tos, que en los quistes siempre suele ser seca, parecida a la pleural. Pero cuando hay congestión periquística o bronquitis, puede ser productiva.
 - Hemoptisis, síntoma muy frecuente y a veces el único síntoma. Suele deberse a la rotura de los vasos sanguíneos de los que tan abundantemente rodean al quiste. Una vez que se ha producido la vómica, permitiendo la salida de parte o de toda la membrana hidatídica, el síntoma más constante es la hemoptisis.
 - Fiebre. No se debe al quiste sino a las complicaciones congestivas o supuradas que provoca.
3. Perforación o rotura del quiste. El tercer periodo se inicia con la rotura del quiste. No puede considerarse como una complicación sino como una fase evolutiva del quiste hidatídico pulmonar. Al producirse la rotura en el bronquio aparece la vómica, que consiste en la expulsión por vía respiratoria de todo o de parte del contenido hidatídico. Podemos distinguir varios tipos de vómica:
 - a) *Vómica franca masiva*. Es un cuadro muy espectacular, pues el enfermo, en un ataque de tos, expulso súbita y violentamente por la boca y por la nariz abundante líquido claro, cristalino y con sabor salado. En el líquido expulsado se descubren pequeños elementos sólidos, que son los ganchos o escólex y, en ocasiones, fragmentos de membrana blanquecina como hollejos de uva.
La violencia de esta vómica es extraordinaria, no solo por la inundación bronquial sino también por la llamativa reacción cutánea provocada por la anafilaxia hidatídica ocasionada por el líquido en el árbol bronquial.

- b) *Vómica fraccionada*. Es menos aparatosa, pues al expulsar el líquido en varias fases la invasión es menor.
- c) *Vómica enmascarada*. El líquido expulsado no tiene las características propias del quístico, por mezclarse cuando también se produce rotura vascular con una hemoptisis, o bien por mezclarse con vómito.
- d) *Vómica purulenta*. Cuando existe supuración se produce una vómica que suele ser menos copiosa, precedida de tos, fiebre y estertores, y lo expulsado es un líquido sanguinolento y, con frecuencia, fétido.

DIAGNÓSTICO BIOLÓGICO

Durante mucho tiempo se ha dado gran valor a ciertas reacciones para el diagnóstico del quiste hidatídico, como han sido la intradermoreacción de Cassoni o la fijación al complemento de Weimberg o la existencia de eosinofilia. Pero son pruebas poco concluyentes. Más valor tienen actualmente las reacciones inmunológicas.

La hidatidosis contiene dos tipos de antígenos específicos:

- Antígenos estructurales, constituyentes de la membrana y escólex (antígeno corpuscular).
- Antígenos solubles, vertidos en el líquido hidatídico, que constituyen productos del metabolismo del parásito.

Actualmente las técnicas más empleadas son:

1. *Reacciones de aglutinaciones* con latex, que presenta una sensibilidad entre el 80 y el 95%, o bien la hemaglutinación indirecta (fijación del antígeno a eritrocitos de carnero cuya sensibilidad es algo menor de 66-100%).
2. *Reacciones de precipitación*.
 - Inmunolectroforesis. Es la más específica por el momento. Se basa en la demostración del arco 5-capron, específico del E. granuloso, que se forma al poner en contacto suero del enfermo con antígeno del líquido hidatídico.

-Electrosinéresis. Tiene, al parecer, una sensibilidad superior a la anterior y es una prueba fácil y rápida de realización.

3. *Reacciones inmunoenzimáticas* (Elisa).

Con fracción 5 purificable o RIA (radioinmunoanálisis) que son más específicas pero tienen falsas positividads.

4. *Determinación de la IgE específica mediante RAST* (radio-alergo-sorbent-test).

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

Las manifestaciones radiológicas de la hidatidosis pulmonar son múltiples y muy variadas, hasta el punto que en toda zona donde esta parasitosis sea endémica, el diagnóstico de hidatidosis debe estar siempre presente en el diagnóstico diferencial de una imagen radiológica de dudosa interpretación.

- *Quiste simple íntegro* (Fig. 4):

Puede ser único o múltiple, con contorno nítido y densidad uniforme si no hay complicación del parénquima que lo rodea.

- *Quiste con lesión periquística*:

Muestra ausencia de nitidez por la existencia de neumonitis concomitante.

- *Quiste abierto* (Figs. 5, 6 y 7):

Cuando el quiste se ha abierto, ocasionando una vómica más o menos importante, el aspecto radiológico variará dependiendo de la cantidad de líquido hidatídico expulsado y de la permanencia o ausencia de la membrana hidatídica. En el caso excepcional de la expulsión, mediante vómica, de todo el líquido y de toda la membrana hidatídica, puede producirse la curación espontánea, desapareciendo por completo la imagen radiológica. A veces, se distingue parcialmente la membrana periquística.

Cuando se vacía el líquido y queda retenida la membrana hidatídica, la imagen radiológica es de una membrana encarcerada.

Entre estas dos situaciones opuestas, hay situaciones intermedias con aparición de una imagen cavitaria con nivel hidroaéreo con ca-

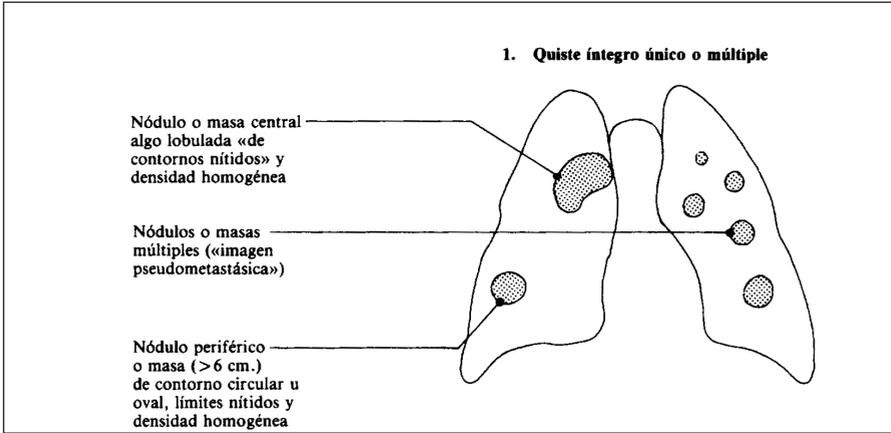


Figura 4. Radiología de la hidatidosis pulmonar.

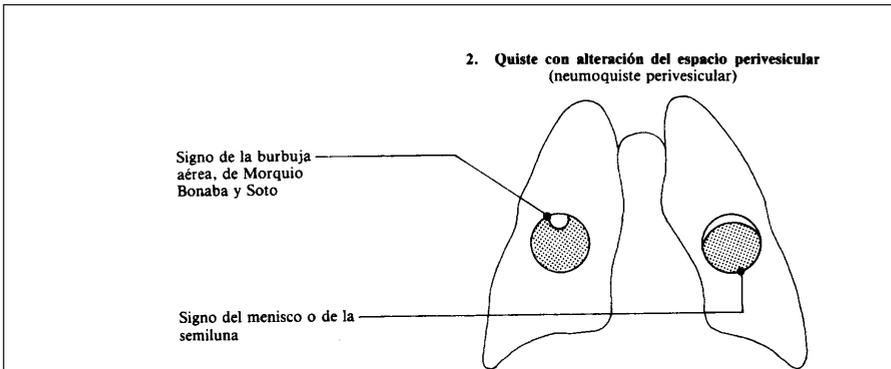


Figura 5. Radiología de la hidatidosis pulmonar.

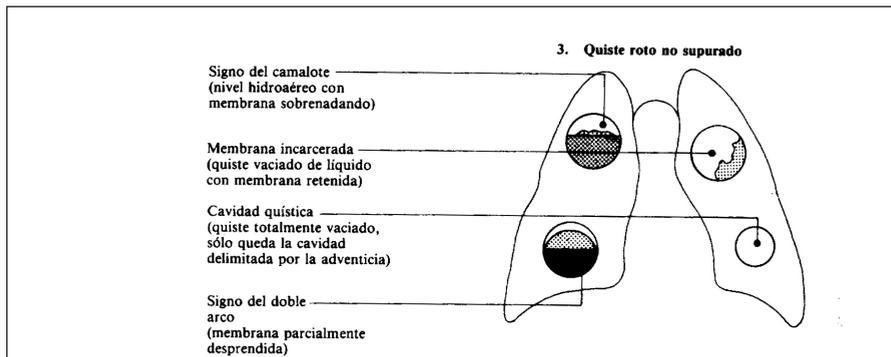


Figura 6. Radiología de la hidatidosis pulmonar.

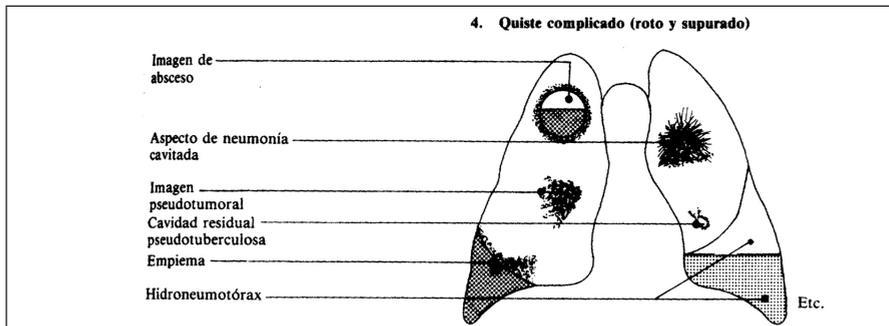


Figura 7. Radiología de la hidatidosis pulmonar.

racterísticas propias muy bien descritas por los autores sudamericanos, que destallamos a continuación:

- *Signo del neumoqueste perivesicular.*

Es una imagen trasparente en el límite superior de la zona quística, en forma de segmento de círculo o media luna, de tamaño variable, debido a la permanencia de aire interpuesto entre la adventicia y la vesícula hidatídica. Cuando la imagen tiene una forma muy bien definida, de burbuja aérea, se conoce como signo de la burbuja aérea de Morquio.

- *Signo del doble arco de Ivanissevich.*

Es el doble arco que forma el límite superior de la cavidad hidroaérea. El arco superior corresponde a la adventicia y el arco inferior a la membrana vesicular. También se conoce con el nombre de imagen del Sol naciente por su parecido iconográfico.

- *Signo del camalote.*

Por encima del nivel horizontal del líquido aparece una irregularidad como si flotara algo en el líquido, que corresponde a la membrana hidatídica. El camalote es una planta acuática, un nenúfar.

En ocasiones, ante quistes rotos y secundariamente infectados se pueden apreciar imágenes abigarradas de difícil interpretación, que pueden plantear dudas diagnósticas con diversos procesos (abscesos, neumonías cavitadas, neoplasias, tuberculosis, etc.). Otros procedimientos diagnósticos muy eficaces pueden ser el TAC, resonancia magnética y la ecografía, que permiten a veces visualizar la membrana hidatídica.

Una vez confirmado el diagnóstico de hidatidosis pulmonar o torácica es obligado investigar la existencia de hidatidosis hepática y, en caso de síntomas sugerentes, de otras localizaciones.

Una forma frecuente de hidatidosis pulmonar secundaria la constituye el **tránsito hepatopulmonar**, evento que se produce en, aproximadamente, el 8% de los quistes hidatídicos hepáticos y que representa el 10% de la hidatidosis torácica.

Tratamiento (Fig. 8)

La única manera de eliminar el parásito es el tratamiento quirúrgico, que debe intentar la resección del quiste hidatídico respetando al máximo el tejido pulmonar. La actuación quirúrgica puede ser muy variable, desde una resección pulmonar reglada hasta actuación muy conservadora dependiendo, de una parte, de la actitud más o menos agresiva del cirujano, y de otra de la naturaleza de las lesiones pulmonares asociados a la hidatidosis pulmonar.

Básicamente, el objetivo es común: en primer lugar eliminar el parásito y acto seguido, tratar el complejo bronquio-periquístico y demás lesiones asociadas.

- Técnica de Ugon o parto del quiste hidatídico.

Cuando el quiste es muy periférico y se visualiza fácilmente sobre la superficie del parénquima pulmonar, se practica una incisión sobre la membrana periquística, con lo que se exterioriza parte de la super-

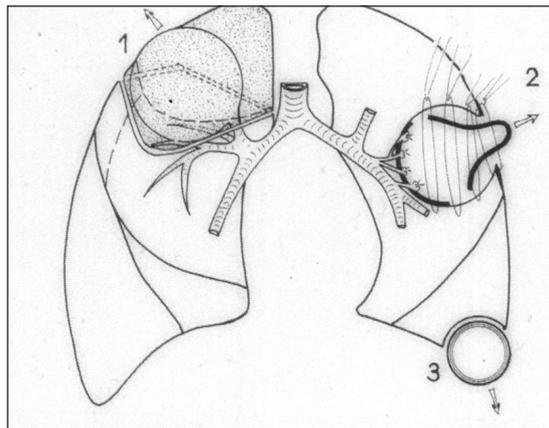


Figura 8. Tratamiento quirúrgico: 1- Exéresis. 2- Capitonaje. 3- Técnica de Ugon.

ficie del mismo. A continuación, el anestesista provoca manualmente una hipertensión en el árbol respiratorio, y la versícula hidatídica íntegra se va prolapsando paulatinamente hasta que es totalmente exteriorizada y recogida por el cirujano.

- *Vaciado del quiste.*

La mayoría de las veces se puede vaciar el quiste mediante una punción aspiradora, teniendo la precaución de proteger todo el campo quirúrgico con una solución parasiticida, solución salina hipertónica habitualmente, aunque todavía sigue utilizándose formol por algunos grupos.

Una vez vaciado el quiste, la cavidad residual puede tratarse de dos maneras:

1. Método de Posadas o del capitonaje. Consiste en la sutura de las fistulas bronquiales que se abren en la cavidad periquística y obliterando, a continuación, desde el fondo hacia la superficie esta cavidad residual hasta que sea lo más pequeña posible. Para nosotros este es el procedimiento ideal porque no se sacrifica parénquima pulmonar.
2. Quiste -periquistectomía de Pérez Fontana. Aconsejada por muchos otros autores que consideran que las reacciones inflamatorias del tejido pulmonar circundante deben eliminarse conjuntamente con el parásito, extrayéndose en bloque tanto el quiste como la periquística. Evidentemente, las zonas de neumonitis periquística o incluso de bronquiectasias secundarias obligan en ocasiones a utilizar esta técnica. Conviene recordar, sin embargo, que por el crecimiento expansivo del quiste, existe una gran dislocación de bronquios que no siempre son patológicos y sin fenómenos inflamatorios irreversibles, por lo que se sacrifica una parte de parénquima pulmonar normal o que vuelve a ser completamente normal una vez eliminado el parásito.

- *Exéresis pulmonar*

Aunque muy excepcionalmente, en las formas complicadas, cuando las lesiones pulmonares son totalmente irrecuperables con tratamientos más conservadores, serán necesarias resecciones pulmona-

res más o menos amplias. Por tanto, habrá que realizar segmentectomías, lobectomías, bilobectomías e incluso neumonectomías, cuando la extensión de la patología pulmonar así lo aconseja.

-Cirugía combinada pulmonar y hepática

En los casos de tránsito hepático-pulmonar es obligado actuar quirúrgicamente sobre ambos órganos.

En todo caso es obligado hacer un control de las posibles recidivas. Para ello se realizan controles periódicos clínicos, serológicos cuantitativos (variaciones en los títulos de anticuerpos) y radiológicos.

En cuanto a la posibilidad del tratamiento médico utilizando derivados del benzimidazol, especialmente mebendazol y albendazol, que dificultan la absorción de glucosa por parte del parásito, en modo alguno el tratamiento médico puede ser una alternativa a la cirugía en los casos operables.

HIDATIDOSIS MIOEPICARDICA

La hidatidosis cardiaca es el resultado de la llegada al miocardio del embrión hexacanto, preferentemente por vía coronaria, según la clásica concepción de Devé, emigrando el embrión a través de la circulación portal, atravesando las barreras hepática y pulmonar. También la vía linfática, ya sugerida por Budd en 1852, ha sido confirmada más recientemente, en 1946.

Deben reconocerse cinco estadios en el desarrollo de estos quistes hidatídicos. En el primer estadio, el quiste univesicular se implanta en el miocardio. En el segundo estadio, los quistes rotos en cualquiera de las cámaras cardiacas pueden causar la muerte súbita del paciente por anafilaxia, o bien romperse hacia el pericardio, con formación de hidatidosis pericárdica, única o múltiple. En el tercer estadio, múltiples quistes secundarios empiezan a crecer en el pericardio. En el cuarto estadio, a continuación de la ruptura del quiste, este quiste intramiocárdico puede morir o bien formarse de nuevo a partir de sí mismo. En última instancia contendrá unas vesículas hijas, incluyendo múltiples quistes sistémicos y pulmonares. En el quinto estadio, la hidatidosis secundaria reactivada a nivel pericárdico o intramiocárdico puede romperse en una cámara cardiaca, causando la muerte por anafilaxia y/o embolización de vesículas hijas.

Además de la ruptura intracardiaca o intrapericárdica, Ivanissevich comenta la posibilidad de la ruptura en el propio espesor del miocardio en el que esté alojado el quiste, con formación de una equinococosis secundaria local.

La localización más frecuente es la pared del ventrículo izquierdo y se debe probablemente a la riqueza del lecho vascular de este ventrículo. La localización septal sigue en frecuencia a la del ventrículo izquierdo y con menor frecuencia asienta el quiste hidatídico en el ventrículo derecho o pared auricular.

La sintomatología de la hidatidosis cardiaca carece de especificidad y son muy variables en los diferentes pacientes. Difícilmente se podrá diagnosticar por los datos de la anamnesis a menos de que existan antecedentes de equinococosis.

La hidatidosis cardiaca puede tener presentaciones clínicas variadas que sugieren:

1. Pericarditis aguda o crónica.
2. Embolismos pulmonares o sistémicos, acompañados en ocasiones por reacciones alérgicas o anafilácticas.
3. Angor.
4. Con menor frecuencia pueden imitar estenosis valvulares (generalmente pulmonar) o insuficiencia mitral o tricúspide.

La serología y la analítica son similares a la hidatidosis pulmonar. Los signos radiológicos son más frecuentes y trascendentes, siendo la imagen del quiste la más útil para el descubrimiento de la enfermedad. Toda imagen de calcificación sobresaliente en el contorno del corazón o deformaciones netas y circunscritas que modifican la silueta cardiaca con protrusiones redondeadas, sobre todo en el borde izquierdo de la silueta cardiaca, incluso calcificaciones dentro de la silueta cardiaca que no correspondan a válvulas calcificadas, hacen pensar en equinococosis.

No hay signos electrocardiográficos específicos. La tomografía axial computarizada (TAC) puede ser útil en el diagnóstico de quistes pericárdicos, e incluso algunos autores la consideran una técnica primaria para el diagnóstico.

La angiocardiografía, junto a la ecografía bidimensional, son las exploraciones más específicas. Delimita perfectamente la localización y la extensión del quiste así como su grado de penetración en las cavidades cardiacas.

Las coronariografías han representado una gran aportación al diagnóstico de los quistes hidatídicos cardíacos. Su realización es obligatoria en la actualidad puesto que permite el reconocimiento del quiste, su tamaño y su exacta localización, así como la existencia o no de afectación coronaria. Los signos coronariográficos ponen de manifiesto la zona avascular quística.

- a) Halo vascular capilar, también llamado «cerco miográfico». Consiste en un halo claro que se produce en la fase de llenado capilar miocárdico, y que dibuja el contorno del quiste.
- b) Modificación de la disposición y trayecto de las arterias coronarias (Fig. 9). Son alteraciones muy evidentes, consecuencia del quiste ocupante del espacio. Ya en el año 1976 describimos en *Annual of Thoracic Surgery* un signo en la hidatidosis cardíaca que consiste en la separación de las ramas arteriales coronarias, comparándolas con las varillas de un paraguas abierto y esta dislocación deja una zona avascular en el centro. Este signo de Téllez puede que sea patognomónico de la hidatidosis cardíaca.
- c) La compresión total es citada por Mechmeche como una asociación fortuita. Este autor refiere un caso de la arteria descendente anterior totalmente comprimida por un enorme quiste, pero que recobró la permeabilidad después de la extirpación del quiste.

Hasta donde sabemos, los únicos casos de obstrucción intrínseca completa de artera coronaria en la hidatidosis coronaria han sido descritos por Rivera y Delcan, quienes sugieren como causa de la obstrucción

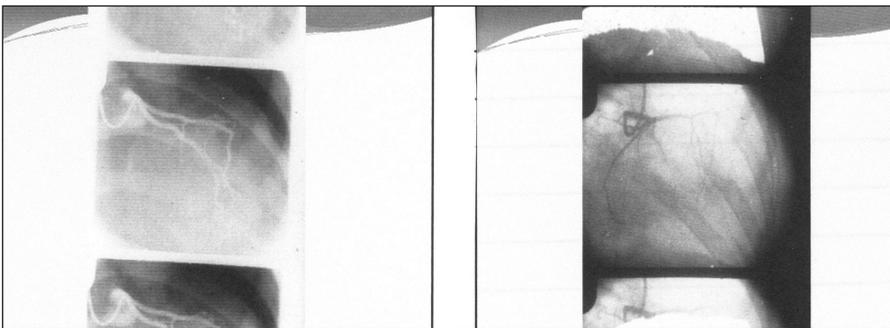


Figura 9. Coronariografías desplazamiento del trayecto de las arterias coronarias.

una reacción inflamatoria y fibrótica consecutiva a compresión mecánica e irritación tóxica de las arterias, por lo que aconsejan asociar by-pass aórtico-coronario a la extirpación del quiste hidatídico.

Tratamiento

La hidatidosis cardiaca debe ser tratada siempre quirúrgicamente. La técnica quirúrgica variará de acuerdo con cada caso particular. Puede, a veces, efectuarse una extirpación del quiste con procedimientos convencionales y se han citado muchos casos resueltos de esta manera. Nosotros nos inclinamos decididamente por la utilización de la circulación extracorpórea, porque en la mayoría de los casos la evacuación del quiste se efectúa con mayores garantías de seguridad para el paciente.

En cualquier caso, la terapéutica quirúrgica consistirá en la evacuación del contenido quístico después de la inyección en su interior de una solución parasiticida. Utilizamos una solución hipertónica de cloruro sódico al 33%, ya que el fomaldehído o la solución de nitrato de plata, aconsejada por otros autores, evitamos emplearla por razones obvias en áreas donde pueden pasar fácilmente a la corriente sanguínea. Para la punción del quiste y aspiración de su contenido utilizamos un trocer-ventosa que evita el derrame en el campo quirúrgico del material contaminante.

Para los quistes localizados en el ventrículo izquierdo, si el quiste es único se puede proceder a la resección global del mismo, de manera similar a lo que se hace en el caso de aneurismas ventriculares, siempre que esta resección no comprometa la mecánica cardiaca (Figs. 10 y 11).

Dado que los quistes crecen infiltrándose entre las fibras miocárdicas y a veces se rompen y multiplican en el propio espesor del miocardio,

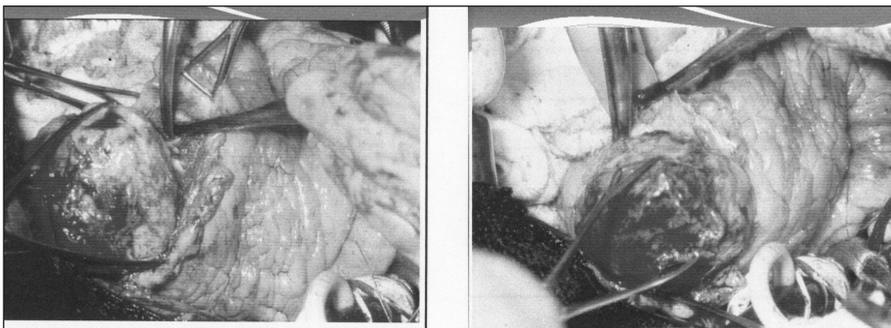


Figura 10. Quiste en punta del ventrículo izdo. Disección del quiste hidatídico.

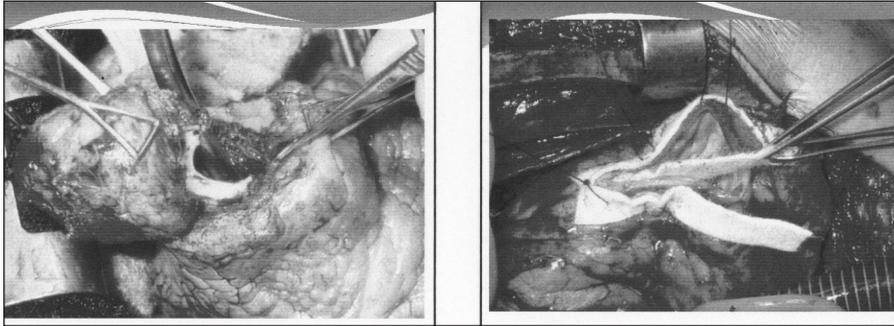


Figura 11. Extirpación del quiste y cierre de la cavidad del ventrículo izdo. con parches de teflón.

la resección total es inviable en la mayoría de los casos, teniéndose que recurrir a la alternativa de punción y evacuación del líquido hidatídico, de las vesículas hijas y a la extracción de la membrana germinativa, procediéndose de manera similar con cada uno de los quistes en los casos de hidatidosis múltiple.

Una vez extraída la membrana germinativa, el lecho del quiste se impregna con una solución salina hipertónica y la periquística se reseca total o parcialmente, dependiendo de las facilidades anatómicas que se encuentren en cada caso. Si como ocurre habitualmente solo se puede realizar una resección parcial, el lecho puede dejarse abierto, convenientemente drenado, o si es posible resuturarlo con puntos de refuerzo pericárdicos, dependiendo de la profundidad de la implantación del quiste en el miocardio (Figs. 12 y 13).

Los quistes que asientan en la pared del ventrículo derecho y en las paredes auriculares, por el menor espesor parietal de estas cámaras car-

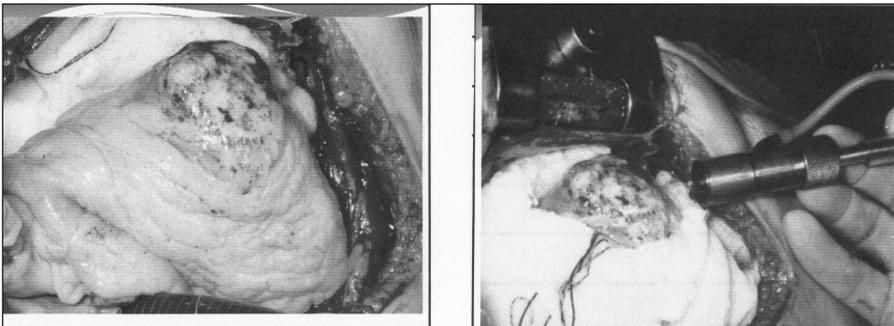


Figura 12. Quiste hidatídico en ventrículo izdo. Punción y aspiración con el trócar ventosa.

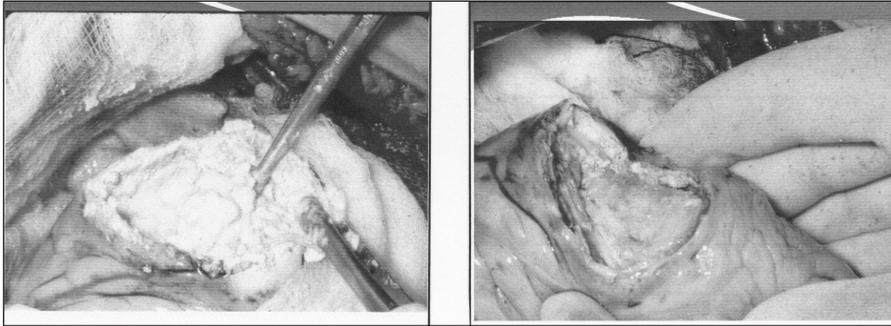


Figura 13. Contenido Gaseoso de un quiste muerto. Evacuación del contenido y resección parcial de la membrana periquística.

diacas, tienen el riesgo de producir la comunicación con las cavidades cardiacas, por lo que siempre estará indicada la ayuda de la circulación extracorpórea para el tratamiento de los quistes con esta localización.

La cirugía de los quistes del tabique interventricular también necesita obligatoriamente el empleo de la máquina de circulación extracorpórea. Suelen estar implantados en la porción superior del tabique y es frecuente que contenga numerosas vesículas hijas (Fig. 14).

Hay posibilidad de que aparezca una insuficiencia valvular cardiaca, a pesar de la integridad anatómica de la misma, por deformación del anillo valvular por el crecimiento expansivo del quiste. Una vez evacuado, al restablecerse la geometría normal de la válvula aurículo-ventricular, desaparece la insuficiencia valvular.

También el crecimiento progresivo del quiste y la reacción fibrosa e inflamatoria que produce la presencia del parásito sobre las estructuras que rodean los vasos coronarios puede ocasionar, además de la dislocación de arterias con la típica configuración de sombrilla desplegada, ver-

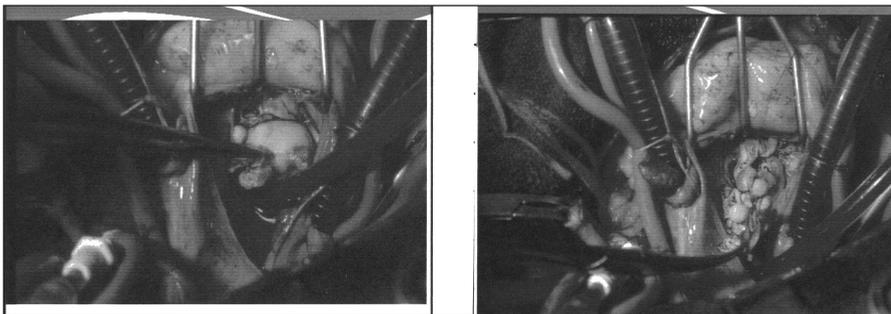


Figura 14. Hidatidosis del tabique interventricular. Numerosas vesículas hijas.

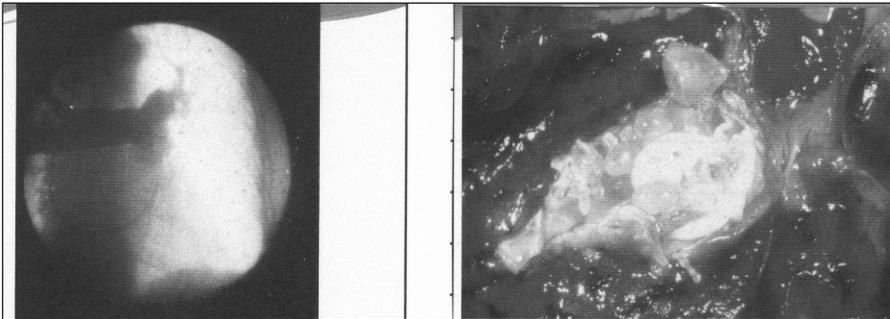


Figura 15. Embolismo hidatídico pulmonar. Amputación de art. pulmonar izquierda en arteriografía y embolización hidatídica en arteria pulmonar.

dadera obliteración de una o más ramas de las arterias coronarias, lo que es excepcional y obligaría a asociar un procedimiento de revascularización coronario. En la mayoría de las ocasiones, la circulación coronaria se restablece a su posición normal y con flujo coronario también normal, tras la extirpación del quiste hidatídico ventricular.

El embolismo hidatídico, ya sea pulmonar o sistémico, es una complicación muy grave y con frecuencia dramática en la evolución de la hidatidosis. Es un hecho conocido que en la cuarta parte de los casos de hidatidosis cardíaca, el quiste asienta en el lado derecho del corazón, ya sea en la cara anterior del ventrículo derecho o en el tabique interventricular. La ruptura de estos quistes en las cavidades derechas ocasiona un cuadro de embolismo pulmonar hidatídico, único o múltiple, productor en ocasiones de un cuadro de hipertensión pulmonar. Es un episodio dramático y excepcional, con muy pocos casos tratados quirúrgicamente con éxito (Fig. 15).

El embolismo arterial periférico, ya sea de vesículas hidatídicas o de restos de membranas germinativas, se produce por la ruptura intracardíaca de quistes localizados en el lado izquierdo del corazón (Fig. 16). Hay muy pocos casos descritos en la literatura mundial y con frecuencia el episodio embólico afecta simultáneamente o de manera sucesiva a varios territorios del árbol vascular sistémico.

CONCLUSIONES

La mayor discordancia entre la hidatidosis pulmonar y la mioepicárdica consiste en que la localización pulmonar del quiste hidatídico nunca

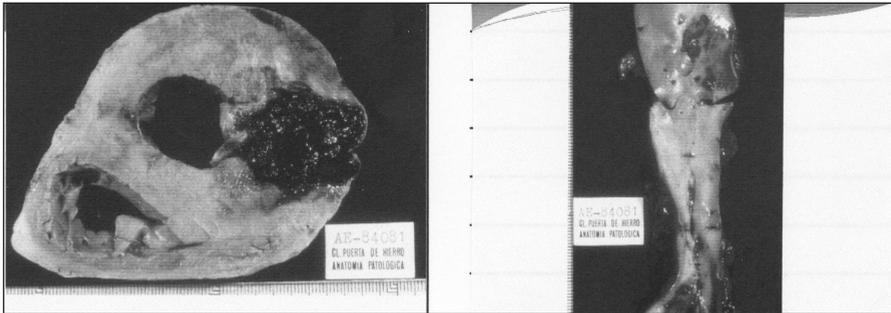


Figura 16. Rotura de quiste hidatídico en pared pulmonar izquierda y embolización hidatídica en aorta distal.

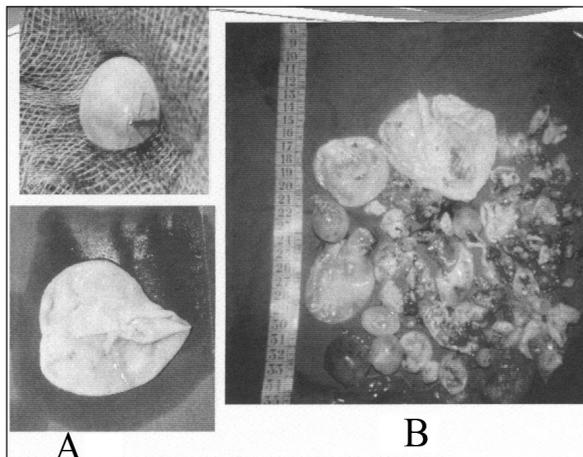


Figura 17. A) Hidatidosis pulmonar. B) Hidatidosis mioepicárdica.

se acompaña de vesículas hijas en el interior del quiste, y contrariamente los quistes hidatídicos que se desarrollan en el espesor del miocardio, en cualquier localización, suelen contener múltiples vesículas hijas (Fig. 17).

BIBLIOGRAFÍA

- Téllez G, Nojek C, Jufle A., *et al.*: Cardiac echinococcosis: report oh three cases and review of the literature. *Ann Torac Surg* (1967; 21:425.
- G Téllez de Peralta, S. Granado: Hidatidosis. En *Neumología J. Villamor León. Luzón 5, S.A. Ediciones. Madrid. 493-510.1996.*
- G Téllez de Peralta, A Alonso, M. Artaza: Hidatidosis Cardiaca. Tratamiento Quirúrgico. En *Tratado de Cirugía Cardiovascular. G. Téllez de Peralta, Editor. Ed. Díaz de Santos, Madrid. 430-444.1998.*

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 7 DE NOVIEMBRE DE 2017

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

**DISTRITO ÚNICO SANITARIO EUROPEO.
SOSTENIBILIDAD DEL SISTEMA.
HUMANISMO ACTIVO**

***EUROPEAN UNIQUE SANITARY DISTRICT.
SUSTAINABILITY OF THE SYSTEM.
ACTIVE HUMANISM***

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO ALARCÓ HERNÁNDEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina
de Santa Cruz de Tenerife

Resumen

La sanidad se presenta como el quinto problema que más preocupa a los españoles, únicamente superado por el desempleo (81,1%), la economía (38,9%), la clase política (30,3%) y la corrupción y el fraude (17,7%). La salud es un Derecho de sólo el 20% de la población mundial. No puede haber sanidad de todo, para todos, todo el tiempo. Porque es demagógico. Tenemos el mejor estado de bienestar del mundo y la tercera mejor sanidad del mundo. No confundir ajustes con recortes. Cartera de servicios, universal y pactada. El centro de la sanidad pública tiene que ser el enfermo, los ciudadanos. Hospital = Hospitalidad. Necesidad de un Pacto de Estado Por La Sanidad y Los Servicios Sociales. Para hacer sostenible el sistema. Si no conseguimos el pacto habrá una gran frustración social y no será perdonable (responsabilidad política).

Abstract

Health is presented as the fifth problem that most worries the Spanish, only overcome by unemployment (81.1%), the economy (38.9%), the political class (30.3%) and corruption and the fraud (17.7%). Health is a Right of only 20% of the world's population. There can be no healing of everything, for everyone, all the time. Because he is demagogic. We have the best welfare state in the world and the third best health in the world. Do not confuse adjustments with cuts. Portfolio of services, universal and agreed. The center of public health has to be the sick, the citizens. Hospital = Hospitality. Need for a State Pact for Health and Social Services. To make the system sustainable If we do not get the pact there will be a great social frustration and it will not be pardonable (political responsibility)

1. ¿Porqué este Tema?

- Porque es uno de los tres pilares básicos del estado de bienestar. La sanidad se presenta como el quinto problema que más preocupa a los españoles, únicamente superado por el desempleo (81,1%), la economía (38,9%), la clase política (30,3%) y la corrupción y el fraude (17,7%).

- Estamos en una Sanidad Pública, Universal y Europea. Las Soluciones a los problemas sanitarios, siempre serán nacionales y europeas.

- Directiva Europea de Salud Transfronteriza. Derechos y límites. Gestión compartida de los fondos estructurales y de inversión 2014–2020 (Nivel Europeo, Nacional y Regional).

- Envejecimiento poblacional. Más de 10 millones de europeos mayores de 80 años. 2030: 40 millones más de europeos mayores de 80 años. En un Distrito Sanitario Único Europeo. Tratado de Mastrich, T. de Ámsterdam y T. De Lisboa.

- Financiación pública. Provisión de Servicio libre. Medicina Concertada: Definición del Modelo Sanitario, compromisos y Obligaciones.

2. ¿Dónde Estamos?

- La salud es un Derecho de sólo el 20% de la población mundial. Una vida no tiene precio (concepto moral), pero la Sanidad tiene un Coste y es limitado.

- Copago Sanitario. No puede haber sanidad de todo, para todos, todo el tiempo. Porque es falso e imposible. Transparencia. El estado de bienestar se nos gripa. Utilización de los recursos públicos/concertados con un sistema de acreditación. Sanidad europea, Española, del Mundo. Organización Mundial de la Salud.

- Todas las edades del hombre son protegibles pediatría-geriatría. Doctor Google: El 60% de los internautas españoles realizan búsquedas sanitarias. Un 48% de los internautas utiliza la red para informarse sobre los temas de salud.

- España Potencia Mundial Sanitaria. Tenemos el mejor estado de bienestar del mundo y la octava mejor sanidad del mundo según «The Lancet» y la Fundación Gates.

3. Perspectiva

- No a los localismos. El gasto público sanitario real por persona ha crecido algo más de un 50% entre el periodo 1999-2009, pasando de un 5,3% a un 7%. En el año 2016 ha sido de un 7,2%. 65.000 millones al año.

- No a la gestión de la Inercia. Modelo español, Marca España, sólo un buen sistema sanitario, fortaleza.

4. Problemas

- Sistemas asistenciales. Reducción de la mortalidad. Aumento de gastos en salud. Prevención Personal de la salud, Gestión de Crónicos, Focalización Asistencial, Atención en el Sitio más Próximo al Paciente, Mayor Rol del Paciente (HUMANIZACIÓN DE LA SANIDAD), Lucha contra el Despilfarro, Valoración Basada en los Resultados de Salud, Incentivos a la Productividad, Racionalización del Desarrollo Tecnológico.

- Sistema sanitario español: Las cuatro crisis del sistema sanitario español. Aumento de patologías (enfermedades raras: fármacos huérfanos); Aumento de beneficiarios (ciudadanos europeos); Aumento de patologías de la superabundancia; Demografía; Aumento de altas tecnologías; Aumento de las pseudociencias y medicinas alternativas.

5. Reformas

- Ajustes no es igual a recortes. Cartera de Servicios, universal y pactada. Europea. Política de Personal (Consideración personal, excelencia, talento. ¿Jubilar el talento? Despilfarro de la experiencia. Impulso al mo-

delo de gestión de crónicos; Central de resultados; Agencia de evaluación; Utilización intensiva de las TIC's; Racionalización de determinados servicios; Registro nacional de pacientes; Registro de profesionales; Cartera de servicios pactada.

- Agenda de las reformas: Criterios generales de responsabilización del ciudadano en su propia salud y en la utilización del sistema. Determinados elementos de política de personal. Política general de innovación. Interoperabilidad en los sistemas de información de las diferentes Comunidades Autónomas. Potencialidades. Agenda de Reformas. Redefinición de la cartera de servicios. Regulación de los criterios generales para las fórmulas de colaboración público-privada en sanidad. Fondo de compensación interterritorial. Fondo de compensación europeo.

6. Luego

- Calidad Sanitaria. La calidad no es una moda, es una necesidad objetiva. Los grandes conceptos de calidad tiene coste cero, es principalmente una aptitud, hay que cambiar el sentimiento de conservar por conseguir. El centro de la sanidad pública tiene que ser el enfermo, los ciudadanos. Hospital=Hospitalidad.

- Consideraciones sobre calidad: La calidad absoluta es inviable (calidad óptima); la calidad es continua; la calidad no es un tributo único (calidadtotal); la calidad no se puede separar de los criterios de equidad y eficiencia.

- Motivos para la Aplicación de los Conceptos de Calidad: éticas (el enfermo como persona); gestión (no hay buena calidad sin buena gestión); competitividad (entre hospitales; entre sistemas; entre comunidades autónomas; regiones; entre países).

- Calidad y ética siempre deben ir unidas. El coste de la no Calidad es que FRUSTRAMOS: Necesidades y expectativas de enfermos y usuarios; Necesidades y expectativas de los profesionales; Necesidades y objetivos de la Sanidad; Necesidades y expectativas del Distrito único europeo.

- Al mínimo coste: asistencia eficaz (calidad sin «mirar» los costos); asistencia eficiente (la mejor calidad con los medios disponibles/mínimos); asistencia óptima (equilibrio costes/calidad).

7. Corolario

- Innovación y progreso: dos objetivos básicos. Inversión en I+d+i contribuye a una mejor calidad asistencial y a la vez genera recursos para el propio hospital.

- Política Sanitaria: gerencia descentralizada; personalidad jurídica propia; cartera de servicios; competencia en la diferencia y telemedicina.

- No hacer política con la sanidad sino política sanitaria.

- Recuperar la comunicación con los ciudadanos (transparencia).

- No existe una buena sanidad sin los medios de comunicación.

- Política de consensos. La buena voluntad es iluminada.

- Libre circulación del conocimiento. 5ª Libertad.

- No al Turismo Sanitario, sí al Turismo de Salud, como Marca España (año 2015 generó 500 millones de Euros).

- Pacto Por la Sanidad. Pacto de Estado Por La Sanidad Y Los Servicios Sociales. Acuerdo fuerzas políticas. Ley de Servicios Básicos. PP y PSOE reviven la posibilidad de alcanzar un Pacto de Estado por la Sanidad con el voto en contra del resto de grupos.

- Humanismo: El trato humano es y será siempre útil, terapéutico y en ocasiones, hasta puede resultar vital para el paciente.

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 14 DE NOVIEMBRE DE 2017

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

EMBOLISMO PULMONAR AGUDO

PULMONARY EMBOLISM

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

Académico de Número

Resumen

El Trombo Embolismo Pulmonar (TEP) es la oclusión de la arteria pulmonar o sus ramas por un émbolo, comunmente trombótico, que tiene su origen principalmente en una trombosis venosa profunda a nivel de las venas de la raíz de las extremidades inferiores y región pélvica. Con una incidencia en aumento es difícil calcular su cifra exacta, pero se calcula por encima de 100 TEP por 100.000 habitantes y año. El diagnóstico es difícil, pero el empleo de las escalas de riesgo como la de Wells y las pruebas diagnósticas, como la determinación del Dímero D, la realización de Angio Tomografía Computorizada y la gammagrafía de ventilación / perfusión pulmonar han aumentado las posibilidades diagnósticas. El manejo depende de la gravedad del TEP y su repercusión sobre el ventrículo derecho y la presión sistémica. El tratamiento en las situaciones más severas puede hacerse con medicación trombolítica, y en todos los casos deberá estar anticoagulado inicialmente con heparina y posteriormente con anticoagulantes orales, bien antivitaminas K o los anticoagulantes por bloqueo de la trombina o del factor Xa. Se conocen bien las situaciones de riesgo que conducen al TEP y siempre el mejor tratamiento es el que con una adecuada profilaxis evita la presentación del mismo.

Abstract

Pulmonary Embolism (PE) is the occlusion of the pulmonary artery or its branches by an emboli, commonly thrombotic, which mainly originates from deep venous thrombosis at the level of the veins of the lower extremities and pelvic region. With an increasing incidence it is difficult to calculate but it could be estimated above 100 PE per 100,000 people per year. The diagnosis is difficult, but the use of risk scales such as Wells's scale and diagnostic tests, such as D-dimer determination, Angiographic Computed Tomography, and pulmonary ventilation / perfusion scintigraphy have increased the diagnostic possibilities. Management depends on the severity of PE and its repercussion on the right ventricle and systemic pressure. The treatment in the most severe situations can be done with thrombolytic medication, and in all cases it should be anticoagulated initially with heparin and after with oral anticoagulants, either anti-vitamin K or anticoagulants by blocking thrombin or factor Xa. The risk situations that lead to PE are well known and always the best treatment is the prevention with adequate thrombo prophylaxis.

1. INTRODUCCIÓN

La embolia pulmonar es la oclusión por un émbolo, de la arteria pulmonar y/o sus ramas. El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una forma de Enfermedad trombo embólica (ETE) que se origina normalmente en una trombosis de las venas profundas (TVP) de las extremidades inferiores, principalmente en vena femoral y en ilíacas. EL 80% de los embolismos presentan simultáneamente trombosis venosa profunda y un 50% de las TVP presentarán un TEP. El trombo emigra hasta la arteria pulmonar y sus ramas ocluyendo la circulación pulmonar en diferentes grados. Por esto la presentación clínica es muy variable, desde casos asintomáticos, como hallazgos incidentales en el curso de una exploración de imagen por otro motivo, hasta embolismos masivos que pueden causar shock cardiogénico y muerte súbita.

El diagnóstico clínico es difícil sobre todo en los casos con repercusión hemodinámica leve y moderados, no tanto en los severos, por lo que la incidencia, que depende del diagnóstico, es muy variable. Es importante también por las secuelas que puede producir, principalmente el síndrome venoso post trombótico con la presencia de edemas severos, pigmentación marrón - siderótica, y úlceras venosas refractarias al tratamiento en MMII y la hipertensión arterial pulmonar de origen tromboembólico.

Un rápido diagnóstico y el tratamiento adecuado mejora la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Los pacientes que han sufrido un

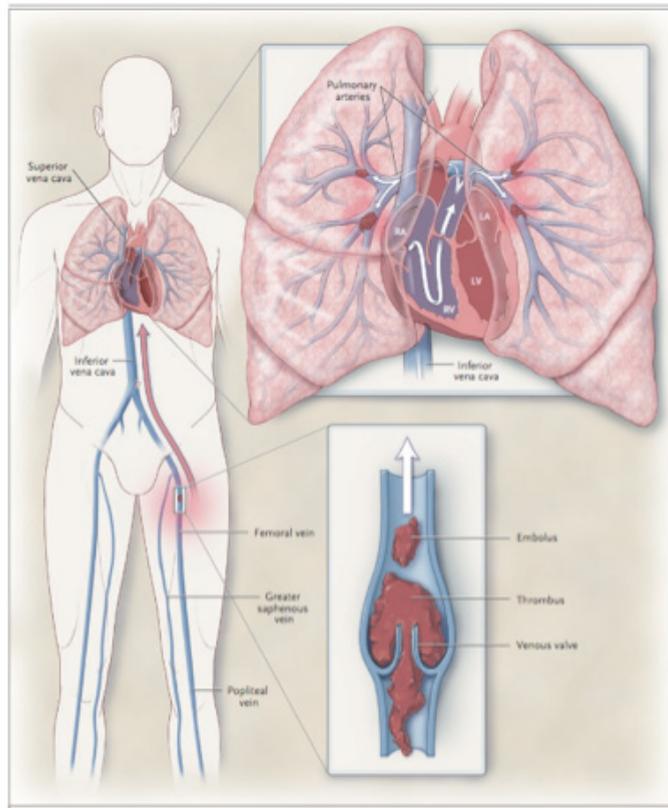
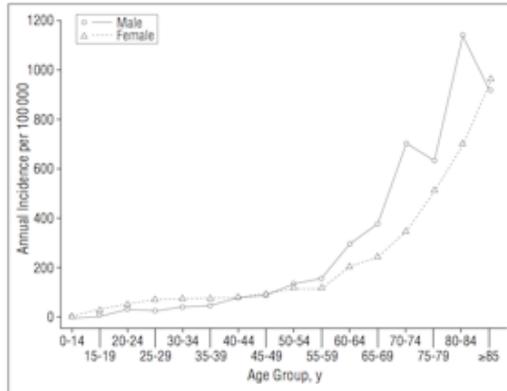


Figura 1. Fisiopatología de la ETE y del TEP.
Tomado de *N Eng J Med* 2008;358:1037- 52.

TEP son más propensos a tener nuevos episodios y con peor pronóstico, por lo que la adecuada profilaxis de los mismos es fundamental en estos pacientes. El pronóstico de las recurrencias es igual de malo para los pacientes con TEP como los pacientes con Trombosis Venosa Profunda (TVP).

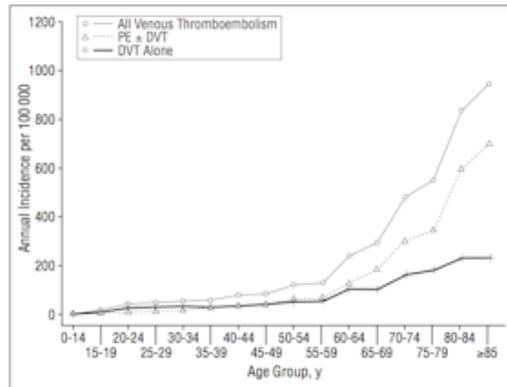
Aunque existen diversas causas de obstrucción de la arteria pulmonar: aire, grasa liberada en las fracturas óseas, embolismos sépticos como en la endocarditis derecha, embolias tumorales metastásicas, de líquido amniótico o por parásitos, el problema epidemiológico lo tenemos en la enfermedad trombo embólica, que es a lo que nos referimos a partir de aquí.

2. EPIDEMIOLOGÍA



Incidencia anual del TEV, en residentes del condado de Olmsted, Minnesota de 1966 a 1990 por edad y sexo.

2.1. La incidencia estimada de TEP es muy variable en la población general, y parece haber aumentado en los últimos años (1) Aunque solo se diagnostican 40-53 casos por 100.000 personas y año, se calcula que la incidencia anual en EEUU es de 600.000 casos (2).



Incidencia anual del TEV, TEP y TVP en residentes del condado de Olmsted, Minnesota de 1966 a 1990 por edad.

Esta tendencia se ha producido gracias a disponer de la determinación del Dímero D (DD) y las pruebas de imagen como la Angio Tomografía Computorizada pulmonar (TAC) a partir de los años 90. La incidencia

del TEP se duplicó de 62 casos por 100.000 en los cinco años anteriores a 1998 a 112 casos por 100.000 en los siete años posteriores a 1998 (3). Aunque parece que las tasas de incidencia se han estabilizado en los últimos años (4). Otros estudios en Suecia indicaban que la incidencia de EP fue de 20,8 / 10.000 habitantes / año (5).

La incidencia es mayor en hombres que en mujeres (56 frente a 48 por 100.000, respectivamente) y aumenta con la edad, sobre todo en las mujeres, de manera que la EP tiene una incidencia > 500 por 100.000 después de los 75 años de edad (6).

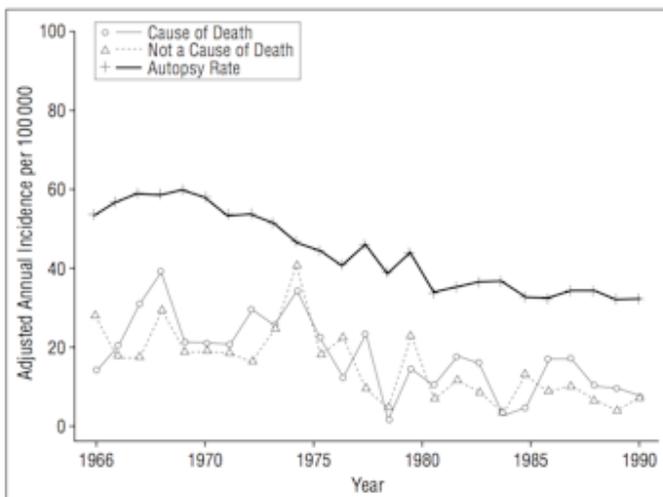


Figura. Incidencia anual del TEP en las autopsias en los residentes del condado de Olmsted entre 1960 y 1990. Muertes no causales comparadas con la tasa de autopsias totales.

Desde el punto de vista de la gravedad de la enfermedad, en EEUU se calculan unas 100.000 muertes anuales por TEP (7) y unas 300.000 en Europa (8), de las cuales las tres cuartas partes se producían en el hospital, un 30% eran muertes repentinas, 7% se diagnosticaron antes del fallecimiento y el resto se diagnosticaron en el estudio postmortem. De todas formas muchas de las causas de muertes súbitas son secundarias a TEP que no han sido diagnosticados, de hecho el TEP es la tercera causa de muerte súbita tras el infarto y el ictus (9). El mejor diagnóstico y tratamiento del TEP está permitiendo una reducción de la mortalidad en los últimos años (10) aunque esta sigue siendo alta, llegando en algunas

series a estar por encima del 10% de los casos (11). Además existen diferencias en la incidencia y tasa de mortalidad dependiendo de las razas, más frecuente en población afroamericana y más reducidas en asiáticos.

En el registro RIETE en 5 años observaron 15 520 pacientes con ETE de ellos el 58,0% (n = 9008) presentaron TVP, el 40,4% (n = 6264) presentaron un TEP no masivo sintomático, y el 1,6% (n = 248) un TEP masivo. La mortalidad global a los 3 meses fue del 8,65% (1342 pacientes). De estos el 19,4% (260 pacientes) fallecieron por TEP que sobre el total de pacientes era un 1,68%. Los pacientes con TVP sin TEP presentaban una mortalidad de 0,55%. Los TEP sintomáticos no masivos tenían una mortalidad del 2,99% y los TEP masivos sintomáticos del 9,27%. Es decir los TEP no masivos tienen un riesgo de 5,42 veces mayor de mortalidad que las TVP y el riesgo se multiplica por 17,5 en pacientes con TEP masivo sintomático. En esta serie los factores clínicos independientes asociados a un mayor riesgo de TEP mortal fueron la inmovilización por enfermedad neurológica, la edad superior a 75 años y el cáncer. La mayoría de las muertes (> 90%) parecen ocurrir en pacientes no tratados, debido a TEP no reconocidos (12).

3. SITUACIONES DE RIESGO

Determinadas circunstancias favorecen la probabilidad de desarrollar ETE. Se establecen tres categorías, de alto, moderado y bajo riesgo.

3-1. Situaciones predisponentes o factores de Alto Riesgo como la cirugía con reemplazo total de cadera y rodilla; la cirugía por fractura de cadera. La cirugía mayor, principalmente por cáncer; los traumatismos múltiples y las lesiones medulares.

3-2. Situaciones de Riesgo Moderado: La cirugía artroscópica de rodilla. Las vías con catéter venoso central. Quimioterapia. Las insuficiencia cardiaca o respiratoria. EL tratamiento hormonal sustitutorio. Los cánceres malignos. El tratamiento anticonceptivo. Ictus con parálisis. Embarazo y post parto. Antecedentes de ETE previa. Trombofilia o problemas de coagulación.

3-3. Situaciones de Bajo Riesgo: Se incluyen situaciones como el encamamiento de más de 3 días, la edad avanzada, la obesidad seve-

ra o mórbida, el embarazo o la presencia de venas varicosas. También la inmovilidad prolongada sentado, en la que podemos encontrar tres situaciones o síndromes: **Síndrome de la clase turista. Síndrome e-trombosis. Síndrome de enclaustramiento.** En el **síndrome de la clase turista** se incluyen personas que realizan un viaje prolongado en coche, autobús o avión, el conocido **síndrome de la clase turista** en vuelos de más de 4 horas sin mover las piernas, lo que favorece la estasis y trombosis en MMII. Se evita moviéndose periódicamente, o moviendo cada pocos minutos las piernas, empleando medias de compresión media, estando bien hidratado, evitando el alcohol o bien empleando al iniciar el viaje una inyección subcutánea de heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas. El mismo mecanismo ha sido descrito para el denominado **síndrome e-trombosis**, que padecen personas que están tiempos prolongados sentados ante el ordenador (13). Una tercera situación muy habitual en personas de edad avanzada es el que se puede considerar un **síndrome de enclaustramiento en viviendas de pisos altos** sin ascensor; y más cuando los pacientes presentan comorbilidades que favorecen la inmovilidad, y pasan semanas sin salir de casa, sin apenas moverse. Es una de las causas de las de bajo riesgo más frecuentes que se ven en la clínica diaria.

4. SITUACIONES ESPECIALES DE RIESGO DE TEP:

Algunas **situaciones especiales** condicionan mayor incidencia de ETE, además de las señaladas, casi siempre asociando condiciones genéticas para padecer los fenómenos tromboticos con las afecciones desencadenantes, como son el cáncer y las trombofilias.

4-1. En un estudio retrospectivo sobre medio millón de **pacientes con cáncer**, el riesgo de ETE fue 10 veces más alto que la incidencia en la población general (185 frente a 15,9 casos por 100.000 años-persona, respectivamente). El riesgo era mayor en los que tenían antecedentes de ETE y los que padecieron mieloma múltiple, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer ginecológico, sarcoma o metástasis de origen desconocido; también era más frecuente en mujeres en edades entre 40 a 80 años. El riesgo de TEP fue menor entre los pacientes mayores de 80 años, y aquellos con cáncer localizado en cabeza y cuello, cánceres endocrínicos, esofágicos o de mama (14).

En el cáncer se puede inducir directamente la síntesis de moléculas procoagulantes como el factor tisular que activa la cascada de eventos de la coagulación en la pared del vaso o bien se ve favorecido por el tratamiento con distintos quimioterápicos, la movilidad reducida o la inserción de vías venosas que aumentan muy significativamente el riesgo de eventos trombóticos embólicos en pacientes con enfermedades malignas. Se calcula que un 10% de los pacientes con cáncer padecerán un TEP, pero algunos casos, como los de páncreas pueden llegar a tener una incidencia de trombosis de venas esplácnicas superior al 50% (15).

4-2. El embarazo y el puerperio

Son también factores de riesgo bien establecidos para el tromboembolismo venoso (TEV), con o sin TEP que viene a presentarse en 1 de cada 1600 embarazos (16,17). En el embarazo y el posparto están presentes los tres componentes de la tríada de Virchow que favorecen la trombosis: estasis venosa, lesión endotelial y estado hipercoagulable que aumentan el riesgo de TEV (18).

4-3. Tromboembolismo como complicación del Ictus

Hasta el 95% de los pacientes que presentan un ictus o Accidente Cerebro Vascular Agudo (ACVA), pueden presentar una complicación médica, cardíaca o pulmonar, principalmente, y al menos un 25% de las mismas puede ser una complicación médica grave que puede producir la muerte, siendo el TEP la complicación más frecuente en el segundo y tercer mes tras el ictus. (19). Otras complicaciones médicas serias son la bronconeumonía (5 por ciento), sangrado gastrointestinal (3 por ciento) insuficiencia cardíaca congestiva (3 por ciento) y paro cardíaco (2 por ciento). En otras series la causa más común de muerte después del ACVA isquémico y hemorrágico fue la propia enfermedad cerebrovascular en la primera semana y el embolismo pulmonar en la segunda a cuarta semanas. (21).

4-4. TEP en pacientes con enfermedades médicas generales

Los pacientes ingresados con una enfermedad médica aguda tienen un mayor riesgo de TEP durante y después del ingreso hospitalario (22)

en comparación con la comunidad. Se ha señalado que la incidencia de ETE ajustada por edad y sexo es más de 130 veces mayor entre los pacientes hospitalizados que entre los residentes de la comunidad, con el 60% de todos los casos en hospitalizados, recientemente dados de alta o en hospitalización domiciliaria (23, 24).

4-5. El TEP en pacientes quirúrgicos

En ausencia de una profilaxis apropiada, la incidencia de TVP asintomática detectada mediante pruebas diagnósticas objetivas de diagnóstico ha variado aumentando la incidencia gracias a mejores técnicas diagnósticas del 10 al 80 por ciento en varios grupos médicos y quirúrgicos hospitalizados (25). De estudios anteriores, se estimó que la incidencia de embolismo pulmonar mortal en ausencia de profilaxis era del 0,1 al 0,8 por ciento en los pacientes sometidos a cirugía general electiva, del 2 al 3 por ciento en pacientes con reemplazo total electivo de cadera y del 4 al 7 por ciento de los pacientes sometidos a cirugía general electiva Cirugía de una fractura de cadera (25).

En un interesante estudio retrospectivo con cerca de un millón de mujeres en el Reino Unido, se estima que 1 de cada 140 mujeres que ingresen para someterse a una cirugía será readmitida con TVP en las 12 semanas siguientes a la cirugía, mientras que solo ingresará 1 de 6200 mujeres con ingresos no quirúrgicos. (26).

4-6. Pacientes ginecológicas hospitalizadas

Algunas cirugías de cáncer pélvico o grandes cirugías abdominales, se asocian con mayor riesgo de TEP que otros tipos de cirugía (por ejemplo, mastectomía). En una revisión de más de 40.000 cirugías de cáncer se encontró que el riesgo de TEP fue mayor en pacientes sometidos a esofagectomía, seguido de cistectomía, pancreatomectomía, gastrectomía, colectomía, cirugía de cáncer de pulmón e histerectomía (27).

4-7. Pacientes con síndrome nefrótico, hipercoagulabilidad y trombosis venosa

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen mayor riesgo de trombosis venosa profunda junto con trombosis venosa renal: Es bastante

frecuente el TEP asintomático, y también presentan trombosis venosa cerebral. Pero la hipercoagulabilidad puede condicionar además trombosis arteriales, tanto de extremidades como cerebrales (ACVA) más frecuentes que en población general (28).

4-8. Pacientes con lesiones medulares traumáticas agudas

Presentan frecuentes trombosis venosa profunda (TVP), hasta en el 50 al 100 por ciento de los pacientes no tratados. Los episodios aparecen entre entre las 72 horas y 14 días del accidente. El nivel y la gravedad de la lesión medular no están relacionados con el mayor o menor riesgo de TVP. Todos los pacientes con esta patología deben recibir tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular manteniéndose el tratamiento entre 8 y 12 semanas. (29).

4-9. Pacientes sometidos a Artroplastia

El desarrollo de TVP y la posibilidad de desarrollar un TEP, es la complicación más temida de la **artroplastia de rodilla**. La incidencia de TVP después de la artroplastia total de rodilla sin profilaxis oscila entre el 40 y el 88 por ciento. Los TEP fueron un 10-20% asintomáticos, del 0,5 a 3% sintomáticos y la mortalidad llegaba al 2 por ciento. Mientras que los índices de tromboembolismo venoso (TEV) y TEP entre los pacientes que recibieron profilaxis después de la artroplastia total o parcial de la rodilla fueron mucho menores en un metaanálisis que incluyó 23,475 pacientes en 26 estudios randomizados y observacionales (30) las complicaciones TEV sintomáticas y los TEP ocurrieron solo en el 1,09%, el 0,63% fueron sintomáticos y el 0,27% de fallecimientos.

La ETE es también la complicación con mayor riesgo de mortalidad perioperatoria tras la **artroplastia total de cadera**. La incidencia de la TVP de las extremidades inferiores se ha comunicado en un rango muy disperso, entre el 8 y el 70 por ciento. Afortunadamente la mortalidad es «solo» del 2 a 3 por ciento, que cuando se emplea el tratamiento profiláctico con HBPM la tasa de TEP fatal se reduce al 0,1 por ciento a los 90 días tras el alta (30).

4-10. Pacientes con trombofilia hereditaria.

La trombofilia hereditaria produce una tendencia genética a la tromboembolia venosa. Las causas más frecuentes de un estado hipercoagulable (primario) heredado son la mutación del factor V de Leiden y la mutación del gen de la protrombina, que en conjunto representan del 50 al 60 por ciento de los casos. Los defectos en la proteína S, la proteína C y la antitrombina (anteriormente conocida como antitrombina III) y procesos autoinmunes adquiridos, como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos como los anticardiolipinas representan la mayoría de los casos restantes (31).

5. CLASIFICACIÓN DE LOS TEP

Los pacientes que presentan un TEP pueden clasificarse de distintas maneras.

5.1. En primer lugar, dependiendo del **patrón temporal de presentación**, como **TEP, agudo agudo, subagudo o crónico**

5.1.1. TEP agudos: los pacientes desarrollan los síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares.

5.1.2. TEP subagudos la clínica la presentan los pacientes pasados días o semanas de que se haya producido el TEP.

5.1.3. TEP crónicos, los pacientes van desarrollando síntomas lentamente, secundarios a una hipertensión pulmonar de origen embólico, que ha podido desarrollarse de forma subclínica durante años desde su momento inicial. El TEP se transforma en otra patología, en una **Hipertensión pulmonar de origen tromboembólico**.

5.2. Clasificación por alteración hemodinámica:

Hemodinámicamente el TEP se puede presentar con estabilidad o inestabilidad hemodinámica.

5.2.1. El TEP hemodinámicamente inestable también se denomina también **TEP «masivo» o «de alto riesgo»**. El TEP hemodinámicamente inestable se asocia a hipotensión arterial o shock (cardiogénico). La hipotensión se define como una presión arterial sistólica <90 mmHg o una caída en la presión arterial sistólica de ≥ 40 mmHg desde la tensión basal durante más de 15 minutos, o bien la hipotensión requiere vasopresores o soporte inotrópico para recuperarla, y no hay otras causas que la expliquen como la sepsis, arritmias, Disfunción ventricular izquierda por isquemia miocárdica aguda o infarto, o hipovolemia. Aunque el TEP hemodinámicamente inestable a menudo es causado por un TEP grande (es decir, masivo), en ocasiones puede aparecer en TEPs pequeños en pacientes con enfermedad cardiopulmonar subyacente. Por eso el término de TEP «masivo» no describe tanto el tamaño de la TEP como su efecto hemodinámico.

5.2.2. El TEP hemodinámicamente estable es un TEP «submasivo» o «de riesgo intermedio» si se acompaña de deterioro de la función ventricular derecha. El **TEP es de «bajo riesgo»** si no hay evidencia de disfunción ventricular derecha. Es decir cuando no cumple con la definición de TEP hemodinámicamente inestable.

5.3. Clasificación por la localización anatómica del émbolo trombótico: Los émbolos pueden localizarse a nivel de **Arteria pulmonar principal**, desplazándose a la bifurcación de ambas arterias pulmonares **cabalgando en la bifurcación**, (trombo en silla de montar), extendiéndose el coágulo por ambas ramas pulmonares principales derecha e izquierda. Aproximadamente 3 a 6 por ciento de los pacientes con TEP presentan con un émbolo en silla de montar (32). Entre los pacientes diagnosticados con un émbolo en silla de montar sólo el 22 por ciento son hemodinámicamente inestables, con una mortalidad asociada del 5 por ciento. El coágulo que está «en tránsito» a través del corazón derecho se clasifica a menudo como una forma de TEP, a pesar de que el trombo todavía no ha llegado a una arteria pulmonar. El coágulo en tránsito se asocia también con una alta mortalidad (hasta 40 por ciento) (33).

La mayor parte de los TEP se desplazan más allá de la bifurcación de la arteria pulmonar principal hasta ocluir distalmente las ramas lobares, segmentarias o subsegmentarias de una o ambas arterias pulmonares, de esta forma el TEP podrá ser uni o bilateral. Los trombos más pequeños

que se encuentran en las ramas segmentarias o subsegmentarias periféricas son los que tienen tendencia a producir más infartos pulmonares y respuestas pleuríticas.

5.4. Clasificación por síntomas:

La forma es clasificar a los TEP por síntomas, es como **sintomáticos o asintomáticos**.

Los TEP sintomáticos permiten la sospecha clínica y con ella la realización de pruebas de imagen que confirman o descartan el diagnóstico. En los TEP asintomáticos, el hallazgo del TEP es incidental al realizar una prueba de imagen (por ejemplo, Tomografía realizada por otra razón) en un paciente sin síntomas.

6. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGIA

La patogenia de la embolia pulmonar (TEP) es la misma que subyace para la generación de un trombo, como en la TVP, que es la tríada de Virchow que consiste en estasis venosa, lesión endotelial y un estado hipercoagulabilidad. Los factores y mecanismos son los ya descritos.

El origen de los trombos en la mayoría de los casos, se produce en las venas proximales profundas de las extremidades inferiores (ilíaca, femoral) y más del 50 por ciento de los pacientes presentan trombosis venosa profunda venosa proximal (TVP). La trombosis de las venas de la pantorrilla rara vez embolizan al pulmón. Dos tercios de los trombos venosos de la pantorrilla se resuelven espontáneamente después de la detección. Pero si no se trata, un tercio de la TVP de las venas de la pantorrilla puede extenderse hacia las venas proximales, donde tienen ya mayor potencial para embolizar. El TEP también puede surgir de la TVP en las venas de las extremidades superiores, como puede ocurrir con algunos pacientes con trombosis tras implante de marcapasos y en trombosis post infusión endovenosa, aunque la embolización de estas venas es menos común. La mayoría de los trombos se desarrollan en sitios de flujo disminuido en las venas de las extremidades inferiores, como las cúspides de las válvulas venosas o en las bifurcaciones venosas. Sin embargo, también pueden originarse en venas con mayor flujo venoso, incluyendo la vena cava inferior, las venas pélvicas y las renales.

6.1. Respuesta fisiopatológica al TEP.- Las embolias pulmonares más comunes son múltiples localizadas principalmente en los lóbulos inferiores. Cuando el trombo ocluye la arteria pulmonar, se producen distintas respuestas fisiopatológicas:

6.1-1. Infarto pulmonar: Se produce en aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes. Cuando trombos pequeños se alojan distalmente en los vasos segmentarios y sub segmentarios es la oclusión de estos vasos la que puede producir un infarto pulmonar. Normalmente esto no ocurre debido a la doble circulación pulmonar, la de las arterias pulmonares y las bronquiales. Las bronquiales pueden mantener flujo en áreas ocluidas de la circulación pulmonar. Los pacientes con infarto pulmonar presentan más clínica de dolor torácico pleurítico y hemoptisis, debido a una intensa respuesta inflamatoria en el pulmón y la pleura adyacente.

6.1-2. Alteración del Intercambio de gases.- El intercambio de gases se altera en el TEP debido a que la obstrucción arterial produce un defecto de perfusión en zonas por otro lado bien ventiladas. Esta alteración en la relación ventilación / perfusión, más el proceso inflamatorio que acompaña al TEP, que produce alteración del surfactante y atelectasia secundaria producen un efecto shunt intrapulmonar funcional. Por ambos mecanismos se produce hipoxemia. Esta situación, más la respuesta inflamatoria, conducen a una hiperventilación capaz de producir la hipocapnia y alcalosis respiratoria que acompaña a la hipoxemia. Antes de disponer de pruebas como la determinación del Dímero D y las pruebas de imagen la sospecha clínica se apoyaba en el análisis de la gasometría arterial.

6.1-3. Compromiso hemodinámico.- En los TEP severos con inestabilidad hemodinámica esta se debe a que la obstrucción de la arteria pulmonar condiciona un aumento de resistencia agudo con una sobrecarga de presión aguda del ventrículo derecho (VD). EL VD no tiene capacidad o reserva contráctil para vencer este grado de sobrecarga lo que lleva a que se dilate de forma aguda, con signos retrógrados de fallo VD. Anterógradamente se produce una reducción de su volumen de eyección, que reducirá la precarga, el llenado, del ventrículo izquierdo (VI). Esto se traduce en menor volumen sistólico, e hipotensión por bajo gasto, más o menos severa dependiendo de la gravedad del cuadro anatómico clínico. El TEP por tanto aumenta las resistencias vasculares pulmonares, o precapilares, pero

no así la presión pulmonar en el mismo grado. Al ser un fenómeno agudo, conforme más severo u obstructivo sea, más fracasará y se dilatará el VD, que será incapaz de aumentar la presión sistólica y reducirá la eyección y el volumen eyectivo. Esto hace que la presión pulmonar nunca sea tan elevada como en una forma de hipertensión arterial pulmonar crónica o adaptativa. La dilatación del VD produce también expansión del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo, comprometiendo su llenado, ya reducido por la menor precarga, lo que también ayuda a explicar la reducción del gasto cardiaco y la hipotensión.

La respuesta hipotensora es distinta dependiendo de que exista previamente una enfermedad cardiopulmonar. Sin esta patología previa el VD fracasa ante trombos capaces de reducir más de un 75% el lecho pulmonar, mientras con patología cardiopulmonar previa, trombos menores producen el fallo más fácilmente. En estos casos se puede asociar un mecanismo de vasconstricción pulmonar reactiva asociada al TEP.

7. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DEL TEP

EL TEP tiene una forma de presentación clínica muy variada, que van desde ningún síntoma a shock o muerte súbita. Existen una serie de síntomas y signos poco específicos que son los que tiene que hacer pensar al clínico que puede estar en presencia de un TEP. El síntoma más frecuente es la disnea presente en más del 70% de los pacientes. Pero todos los pacientes con TEP tienen taquicardia y más del 50% presentan taquipnea. El segundo síntoma más frecuente es el dolor torácico normalmente de tipo pleurítico, aunque en ocasiones se confunde con episodios anginosos, en el 44% de los casos. La tos está presente en el 34% de los casos. La hemoptisis, ortopnea, ingurgitación yugular, 2P reforzado son datos infrecuentes en las historias. Y más raramente los pacientes presentan shock, arritmia o síncope, aunque muchas veces es más fácil diagnosticar a estos pacientes más graves que a los que no tienen síntomas y signos muy evidentes. La extremidad inferior dolorosa y/o con inflamación o edematosa hasta en un 44%, dado que el TEP es una patología relacionada con la TVP.

El médico en el diagnóstico del TEP

El diagnóstico se produce principalmente cuando el clínico tiene un alto índice o nivel de sospecha, y realiza la historia clínica con cuidado

para detectar las situaciones de riesgo que pueden hacer sospechar la existencia del TEP.

En nuestro Hospital M. de Valdecilla en Santander revisamos los ingresos en dos plantas de hospitalización en dos años consecutivos recientes. Una planta del Servicio de Cardiología y la otra del Servicio de Medicina Interna.

En las dos siguientes tablas vemos los datos de número de ingresos, diagnósticos de TEP, y médicos de cada Servicio con los diagnósticos que se realizan.

	Cardiología		M Interna		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Otros Diagnósticos	3824	99,27%	2714	98,83	6538	99,09%
TEP	28	0,73%	32	1,17 %	60	0,91 %
Total	3852	100%	2746	100%	6598	100 %

Médicos	Cardiología				M. Interna					
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Otros diagnósticos	614	800	283	33	404	528	455	385	391	288
TEP	20	4	1	1	5	11	9	4	2	1
Total	634	804	284	34	409	539	464	389	393	289

Con un total de 6598 pacientes vistos en los dos años, el 59 % de los pacientes fueron vistos en Cardiología (3852). En los dos servicios se diagnosticaron 60 TEP en los dos años, Los médicos de Medicina Interna hicieron el 54% de los diagnósticos. El total de diagnósticos suponían el 0,91% de los casos. Los pacientes, en Cardiología fueron vistos por 4 médicos (A, B, C, D) y en Medicina Interna por 6 (E, F, G, H, I, J). Hubo algunas diferencias en el número de pacientes que vio cada médico, aunque todos vieron al menos cerca de 300 pacientes, el médico B asistió a 800 y el médico D, estuvo un corto periodo en la planta por lo que vio solo 34 pacientes.

Cuando se analizaba si el diagnóstico era realizado por el médico o el paciente ingresó con el diagnóstico desde Urgencias u otro servicio del hospital, se encontró que hubo un médico (E) que realizó todos sus

diagnósticos de novo (11 diagnósticos), además de ser el segundo médico en número de diagnósticos. Mientras hubo 3 médicos (D, I y J) que los diagnósticos que realizaron estaban ya en el diagnóstico de ingreso. Estos médicos fueron los menos diagnosticadores, 1 caso el D y el J, y 2 el I y no realizaron ningún diagnóstico de novo.

		Cardiología								P		
		A		B		C		D				
Diagnóstico al INGRESO	N	%	N	%	N	%	N	%				
No TEP	17	85 %	3	75%	1	100%	0	0 %				
TEP	3	15 %	1	25%	0	0,0%	1	100%				
		Medicina Interna								0,001		
		E		F		G		H		J		
Diagnóstico al INGRESO	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
No TEP	1	20	11	100	3	33,3	3	75	0	0	0	0
TEP	4	80	0	0	6	66,7	1	25	2	100	1	100

Había una gran diferencia en el número de diagnósticos. Los médicos A y F realizaron entre los dos el 51% de los diagnósticos, siendo la diferencia significativa frente al resto.

	MÉDICO			TOTAL	P
	A	F	RESTO		
OTROS DIAGNÓSTICOS	614	528	5396	6538	0,001
TEP	20	11	29	60	
TOTAL	634	539	5425	6598	

Estos datos permiten confirmar que el médico es determinante en la incidencia del diagnóstico de TEP. La incidencia media del diagnóstico en la serie es del 0,91% (60 de 6538), oscilando entre el 3% del médico A que realiza 20 diagnósticos (el 33 % del total), el 2% con los 11 casos (18% del total) que diagnostica el médico F. Los restantes 8 médicos realizan entre todos 29 diagnósticos (el 49% del total) el 0,05% de sus casos. Es decir hay una diferencia en diagnósticos de 6 veces (600%) entre el médico que rea-

liza más diagnósticos y la media de los médicos que menos diagnostican. Es difícil poderlo achacar al azar. Por tanto los mismos médicos somos un factor determinante en el diagnóstico del TEP. Se discute si existe un sobrediagnóstico y sobretratamiento (encontrar embolias clínicamente sin importancia y exponer a los pacientes a los daños causados por un tratamiento innecesario) en el TEP actualmente. En 2011 Wiener *et al.* analizando la tendencia del diagnóstico de TEP comprobaron un aumento de incidencia del TEP, pero a pesar de que titularon su trabajo como «Evidence of Overdiagnosis» (34) lo que señalan es que a partir de la entrada del angio TAC en 1998 como técnica diagnóstica se inician los cambios de aumento en la incidencia del diagnóstico, con mínimos o ningún cambio en la mortalidad ni en la morbilidad. Lo que achacan a que efectivamente se diagnostican más embolias pero que tienen menos importancia que las que se diagnosticaban antes en las que la clínica tenía que ser más evidente y la repercusión diagnóstica se basaba en pruebas menos sensibles, como la gasometría o el ECG, pero los casos aparecen en las pruebas de imagen (sobrediagnóstico), aunque el mayor aumento del número de diagnósticos no haya reducido la mortalidad más que un 0,4 por 100.000 habitantes, y hayan aumentado las complicaciones de la anticoagulación.

Escalas clínicas y pruebas diagnósticas en el TEP

Aparte de la dificultad de la sospecha clínica en los TEP que no exista repercusión hemodinámica, el diagnóstico se apoya actualmente en el empleo de las escalas de riesgo. La más empleada en nuestro medio es la escala de Wells (35) estratifica a los pacientes en tres grupos: probabilidad de TEP alta, intermedia y baja. Las características que utiliza y sus puntuaciones son las siguientes:

Variable	Puntuación
Signos o síntomas de Trombosis Venosa Profunda	3
Otros diagnósticos son menos probables que TEP	3
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	1,5
Inmovilización > 3 días o Cirugía en las últimas 4 semana	1,5
Diagnóstico previo objetivo de TEP o TVP	1,5
Hemoptisis	1
Enf. Neoplásica en tratamiento en los últimos 6 meses, o cuidados paliativos	1

Cada uno de estos ítems tiene una puntuación determinada, y el sumatorio de los puntos determina la probabilidad (baja <2, media 2-6 y alta >6). En ocasiones se utiliza una escala simplificada, en la que, con los mismos ítems, todos tienen una puntuación de 1, y se divide en dos niveles de probabilidad: Improbable si ≤ 1 y probable si > 1 .

Otras escalas son la Escala de Ginebra, y la escala PERC. La de Ginebra emplea preguntas más objetivas, como son: Edad del paciente mayor de 65 años. Trombosis venosa profunda previa. Cirugía con anestesia o fractura de extremidad inferior en el pasado mes. Cáncer activo. Dolor de extremidad inferior unilateral. Hemoptisis. Edema de extremidad inferior unilateral. Frecuencia cardíaca mayor de 75-94 lpm. Frecuencia cardíaca mayor de 95 lpm. La probabilidad de 0 a 3 puntos se considera baja, de 4 a 10, intermedia, y más de 11, alta. La escala PERC emplea criterios de exclusión PERC (Pulmonary embolism rule-out criteria) son los siguientes: Edad menor de 50 años. Frecuencia cardíaca por debajo de 100 lpm. Saturación de Oxígeno (SatO₂) mayor del 94%. No inflamación de extremidad inferior unilateral. No hemoptisis. No traumatismo reciente ni cirugía. No tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda previos. No uso de anticonceptivos orales.

Esta escalas se combinan con la **determinación del Dímero-D (DD)** que puede aumentar y apoyar el índice de sospecha y pasar a indicar la prueba de imagen diagnóstica definitiva en los casos con baja o moderada probabilidad. El empleo del DD permite descartar de inmediato la embolia de pulmón, sin necesidad de recurrir a las pruebas de imagen. El DD es un producto específico de la degradación de la fibrina. Se encuentra aumentado en el TEP y en la TVP, pero también en otras situaciones (CID, embarazo, hepatopatía, infecciones graves, traumatismos, cirugía, neoplasias...), por lo que es poco específico. Hay diversas técnicas que se pueden llevar a cabo para conseguir su determinación: técnicas ELISA y de aglutinación. Si sumamos una baja probabilidad clínica de TEP con valores bajos del dímero D (<500 ng/ml), es suficiente para descartar esta patología (36,37).

El electrocardiograma (ECG) es una prueba de rutina ante un paciente con molestias torácicas. El 63% de los pacientes con diagnóstico de TEP probado tienen alguna alteración en el ECG, pero son alteraciones poco específicas y no siempre aparecen. Los hallazgos más frecuentes son la taquicardia sinusal, la inversión de la onda T, bloqueo de rama derecha (completo o incompleto), alteraciones del ST, arritmias

supraventriculares, trastornos de la conducción, bajo voltaje general y el característico patrón S1Q3T3 (aunque no es un patrón que aparezca en todos los casos). En las precordiales derechas (V4R-V6R) pueden aparecer elevaciones del ST e incluso ondas q transitorias (38).

La radiografía de tórax se realiza en la evaluación inicial de un dolor torácico, para descartar otros procesos. Puede ser normal o presentar diversos signos, estos son muchos, pero la mayoría son poco específicos. Hasta el 80% de los pacientes con TEP presentan alteraciones radiológicas. Los signos que pueden aparecer son los siguientes: Oligohemia regional, aumento del 2º arco costal, visualización de la arteria pulmonar, radioopacidad en forma de «cuña» o triángulo (indicativo de infarto pulmonar) o atelectasias junto con derrame basal (39).

La ecocardiografía permite estudiar la función cardiaca y la existencia de trombos. Es útil para una rápida identificación en pacientes muy graves. Los signos que pueden aparecer son: Dilatación del ventrículo derecho, hipocinesia del ventrículo derecho, septum paradójico, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, reflujo tricuspídeo, hipertensión pulmonar y la visualización de trombos (40).

La ecografía-Doppler venosa de extremidades, generalmente extremidades inferiores (EEII), permite el diagnóstico de TVP. Los signos característicos de la TVP en esta prueba son: falta de compresión de la vena, ausencia de flujo o visualización de la imagen intraluminal compatible con un trombo (41).

El angio TAC es un examen no invasivo mediante el que es posible evaluar directamente el árbol vascular pulmonar. Tiene un excelente rendimiento diagnóstico y se trata de un procedimiento rápido y seguro. Se realizan cortes continuos de 3-4 mm de espesor en dirección caudo-cranial desde el diafragma hasta el cayado aórtico, permitiendo estudiar la arteria pulmonar, sus ramas principales y las ramas lobulares y segmentarias (las ramas subsegmentarias y distales presentan menor nitidez en esta prueba). Tiene además de la disponibilidad y una buena sensibilidad la ventaja de poder diagnosticar otras patologías pulmonares concomitantes que muchas veces pueden dar origen a falsos diagnósticos positivos en la gammagrafía, pero esta tiene algunas ventajas en el diagnóstico de TEP que afectan a arterias subsegmentarias (42,43).

Es en los pacientes en los que existe alteración hemodinámica con imagen poco segura, está indicada **la ecocardiografía** de urgencia pero no juega ningún papel en los TEP que no tengan alto riesgo (44). También se emplea la **ecografía de compresión venosa** para obtener al menos algún dato indirecto que apoye más el diagnóstico de del TEP y de esta forma justificar la administración de terapias potencialmente salvadoras.

La gammagrafía pulmonar es una prueba de imagen que utiliza radiosótopos. Son dos tipos de imágenes, por un lado, la gammagrafía de ventilación y por otro lado la de perfusión. En la gammagrafía de ventilación se utilizan generalmente Tc99m, o gases como xenón o radón, administrados por vía inhalatoria. En la gammagrafía de perfusión, en cambio, se utilizan microesferas de albúmina marcadas con Tc99m administradas por vía intravenosa, siendo atrapadas en arteriolas y capilares pulmonares. Estas dos imágenes se comparan y, mientras que en ausencia de patología ambas imágenes serán iguales, en el TEP habrá un defecto en la gammagrafía de perfusión que no aparecerá en la de ventilación. Así pues, se trata de un estudio de superposición de imágenes. El inconveniente que tiene la gammagrafía es que utiliza imágenes planares, lo que no siempre es suficiente en el estudio del TEP. Por este motivo se fusiona la gammagrafía planar con la técnica SPECT, que realiza cortes transversales, sagitales y coronales, siendo, por lo tanto, mucho más sensible. Los resultados del examen gammagráfico pulmonar se clasifican de acuerdo con los criterios establecidos en el ensayo PIOPED (45) en cuatro categorías: normal o casi normal, bajo, intermedio (no diagnóstico) y alta probabilidad de TEP.

La distribución anatómica y la carga de la oclusión embólica del lecho arterial pulmonar pueden evaluarse mediante **angiografía** (46), TAC helicoidal o gammagrafía pulmonar. Sin embargo, la evaluación anatómica es menos relevante para la estratificación del riesgo que la evaluación basada en la repercusión funcional (hemodinámica) del TEP, y actualmente no se recomienda para fines pronósticos.

8. TRATAMIENTO

La base del tratamiento de la enfermedad trombo embólica, TVP y/o TEP consiste en un correcto diagnóstico y estratificación pronóstica.

Cuando en un paciente se sospecha embolismo pulmonar agudo, con inestabilidad hemodinámica, el tratamiento inicial consiste en estabilizar al paciente y administrarle oxígeno, pero dependiendo de la gravedad podrá llegar a tener que administrarse a través de medidas de soporte ventilatorio, y hemodinámico, con administración prudente de sueroterapia, inotrópicos y vasopresores o medidas mecánicas de soporte circulatorio como la ECMO que combina el uso de membrana de oxigenación y bomba circulatoria, que puede insertarse por vía venosa o arterial dependiendo del caso. (47).

Cuando se sospecha con alta probabilidad el diagnóstico de TEP o se confirma, se debe iniciar en términos generales el tratamiento anticoagulante, normalmente con heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero también puede emplearse la heparina no fraccionada, y el fondaparinux. A los 5 a 8 días del tratamiento con heparina se inician los anticoagulantes orales, con antivitaminas K (AVK) o los nuevos anticoagulantes directos (NACOS o DACOS) (Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán), suspendiéndose la heparina el mismo día en que comienza el empleo de los NACOS o cuando se alcanza una actividad de protrombina entre 2 y 3 de inr estable en caso de antivitaminas K. Los NACOS han demostrado que son tan eficaces en la ETE como la warfarina con un mejor perfil de seguridad sin requerir monitorización de laboratorio para su control (48-51).

Algunos pacientes requieren una modalidad de anticoagulación específica que luego señalaremos u otro tratamiento debido a ciertas características, como son:

- Pacientes con cáncer.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. En estos pacientes se utiliza un inhibidor directo de la trombina (argatroban, lepirudina o bivalirudina) (52).
- Pacientes con contraindicación de anticoagulación o que presentan situación hemodinámica comprometida y recidivante se pueden beneficiar de los filtros en vena cava inferior removibles como una opción, aunque no es muy empleada. Otros pacientes que deben ser valorados con terapias alternativas son los que desarrollan trombocitopenia con la heparina, debiendo pasar rápidamente a las AVK. TVP recidivantes.

En los pacientes hemodinámicamente inestables con afectación de la función del ventrículo derecho, o los pacientes en los que a pesar de un tratamiento anticoagulantes, el estado del paciente empeora haciendo sospechar la repetición de los embolismos, tras la confirmación del diagnóstico deben emplearse bien fármacos fibrinolíticos, realizarse la extracción o extrusión del coágulo con catéter (trombectomía) o la cirugía con embolectomía. En casos de gran severidad la trombectomía se ha mostrado superior a la administración de rt-PA (activador tisular del plasminógeno recombinante). La extracción percutánea es mecánica y consiste en la aspiración, fragmentación o maceración del trombo de la arteria pulmonar por medio de catéteres y combinada con el tratamiento fibrinolítico.

Duración del tratamiento:

Los periodos de duración del tratamiento anticoagulante para la ETE son: agudo o inicial de 0 a 7 días, a largo plazo (subagudo) de 7 días a 3 meses y prolongado de 3 meses a un periodo indefinido.

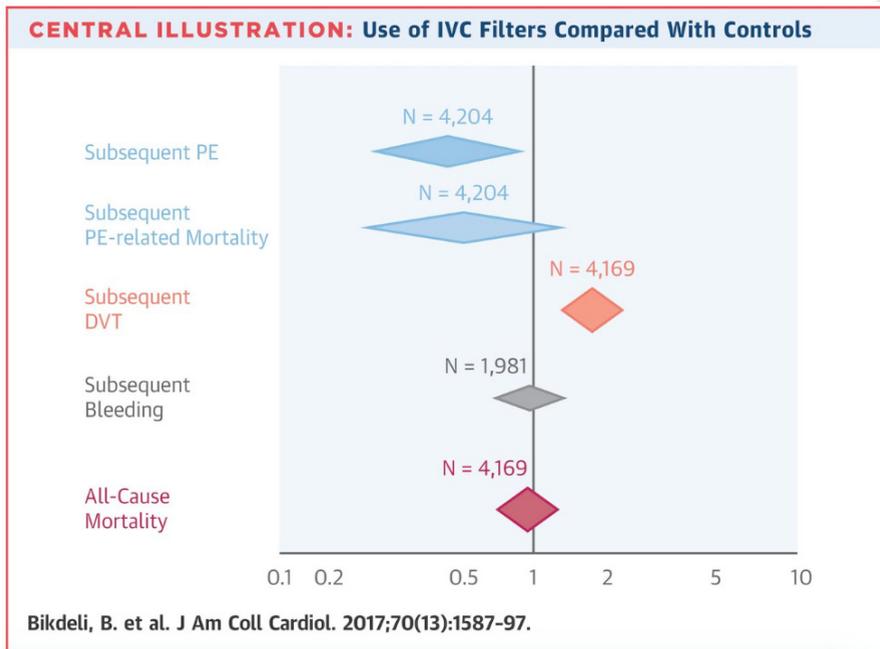
Hay algunos principios para orientar el tratamiento:

- Los pacientes con TEP provocado por factores de riesgo mayores, transitorios, como cirugía o traumatismos. No precisan prolongar el tratamiento más allá de 3 meses.
- Los pacientes con TEP no provocados, espontáneos sin factores de riesgo aparente, requieren prolongar el tratamiento.
- Los pacientes intermedios, con TEP provocados por factores menores, son pacientes con dificultad para decidir la necesidad de prolongar el tratamiento.

Filtro de vena cava inferior (VCI) asociado a la Anticoagulación por TVP aguda o TEP. En los pacientes con TVP o TEP agudos sin repercusión **que son anticoagulados**, se recomienda **no utilizar un filtro** de vena cava inferior (Grado 1B). Cuando el **TEP es recurrente** en el reciente estudio aleatorizado PREPIC 2 se encontró que la colocación de un filtro de VCI durante 3 meses no redujo la recurrencia del TEP, incluyendo TEP mortal, en pacientes anticoagulados con diagnósticos previos de TEP y TVP (53).

En un metaanálisis más reciente Bikedeli, (54) los pacientes que recibieron filtros de VCI tuvieron un menor riesgo de repetir un TEP (OR:

0,50; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,33 a 0,75); pero con un aumento del riesgo de TVP (OR: 1,70; IC del 95%: 1,17 a 2,48). No hubo una reducción significativa de la mortalidad ni por el TEP (OR: 0,51; IC del 95%: 0,25 a 1,05); y ni por otras causas (OR: 0,91; IC del 95%: 0,70 a 1,19). En este meta análisis los filtros parecen reducir el riesgo de TEP, pero aumentan el riesgo de TVP y no tienen efecto sobre la mortalidad global.



9. PRONÓSTICO

La mayor parte de los TEP y TVP correctamente diagnosticados y tratados evolucionan favorablemente hacia la resolución del cuadro clínico sin secuelas. Pero el TEP es una enfermedad grave y difícil de diagnosticar y por tanto puede evolucionar de forma muy desfavorable; además el tratamiento es responsable de otras complicaciones como el sangrado por la anticoagulación o fibrinólisis y complicaciones mecánicas por los dispositivos que pueden emplearse.

Principales complicaciones:

- **Éxitus:** El TEP agudo no tratado tiene una mortalidad superior al 30 por ciento. Cerca del 20% de las muertes hospitalarias a las que se practica necropsia son acompañadas o secundarias a un TEP no diagnosticado la mayoría de las veces. En la serie Europea, de 1.130.000 casos de ETE en un año, 465 mil (41%) desarrollan una TVP diagnosticada, 265 mil desarrollan un TEP diagnosticado (26%) y 370 mil (el 32%) son las muertes que se estiman por TEP. De estas muertes el 7% fueron diagnosticadas antemorten. El 34% (126.000) fueron muertes súbitas y un 59% quedaron sin diagnosticar (55). En otro estudio el 8% de las muertes súbitas extrahospitalarias recuperadas (18 de 204 casos) eran diagnosticadas de TEP tras autopsias o estudio hospitalario. (56).

La anticoagulación reduce la mortalidad de forma significativa y la anticoagulación profiláctica en muchas de las situaciones en las que se produce el TEP hubiera prevenido la mayoría de las muertes que se producen durante la primera semana después del diagnóstico (mortalidad temprana). Sin embargo, muchas muertes después de TEP se deben a comorbilidades predisponentes o son multifactoriales.

Se han desarrollado modelos pronósticos que incorporan hallazgos clínicos con o sin pruebas de laboratorio y pueden predecir la muerte y / o recurrencia. Entre los modelos pronósticos, el índice de gravedad del embolismo pulmonar (PESI) y el PESI simplificado (sPESI) son los más conocidos.

- **Tromboembolismo recurrente** - La tasa de recurrencia depende de factores que incluyen anticoagulación terapéutica adecuada y la situación clínica en la que se produce el tromboembolismo (por ejemplo, provocado, no provocado), o asociado a situaciones de riesgo.

- **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)** - La HPTEC es una complicación tardía, afortunadamente poco frecuente (1 a 4 por ciento) de los pacientes con TEP. Además de la anticoagulación o la posibilidad de realizar cirugía con tromboendarterectomía pulmonar, su manejo difiere poco del resto de las formas de hipertensión arterial pulmonar precapilar.

En la actualidad se han desarrollado **modelos pronósticos** que incorporan hallazgos clínicos con o sin pruebas de laboratorio pueden predecir la muerte y / o recurrencia. Entre los modelos pronósticos, el

índice de gravedad del embolismo pulmonar (PESI) y el PESI simplificado (sPESI) son los más conocidos y predicen la mortalidad por todas las causas después de un TEP.

10. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

- Los pacientes con un embolismo pulmonar (EP) deben ser monitorizados y seguidos por diversos motivos:

- **Pruebas de laboratorio** para monitorizar la anticoagulación en caso de emplear heparina no fraccionada y / o antivitaminas K. Ya hemos señalado que la anticoagulación es una de las causas más importantes de complicaciones en el TEP.

- **Complicaciones precoces de EP**, como el tromboembolismo recurrente y la progresión debiendo evaluar la necesidad de anticoagulación indefinida. Complicaciones pulmonares secundarias al TEP ya diagnosticado.

- **Complicaciones tardías de la EP**, principalmente la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), ya señalada. La mayoría de los pacientes que la desarrollan CTEPH lo hacen en los primeros dos años tras el TEP.

- **Complicaciones de la terapia para PE**, incluyendo el sangrado y los efectos adversos de fármacos o dispositivos como los filtros de vena cava tanto directos como la necesidad de retirada del filtro.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Silverstein MC, Heit JA, Mohr DN. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593).
- 2.- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism, *Prog Cardiovasc Dis* , 1975; 17 :259-270).
- 3.- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United State: Evidence of aberdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011; 171: 831).

- 4.- Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014; 112:255-63.
- 5.- Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population—the city of Malmo, Sweden, APMIS, 1998; 106: 378-384.).
- 6.- Silverstein MC, Heit JA, Mohr DN. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593).
- 7.- Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 28;163(14):1711-7)
- 8.- Arya R. Venous thromboembolism prevention. london department of health 2009).
- 9.-Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG *et al.* VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
- 10.- Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation.* 2014;130:829-36.
- 11.- Alotaibi GS, Wu C, Senthilselvan A, McMurtry MS. Secular Trends in Incidence and Mortality of Acute Venous Thromboembolism: The AB-VTE Population-Based Study. *Am J Med.* 2016;129: 879.e19-25.
- 12.- Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, *et al.* Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry, *Circulation,* 2008;117: 1711-1716.
- 13.- Beasley R, Raymond N, Hill S, Nowitz M, Hughes R. eThrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur Respir J* 2003;21:374-6.
- 14.- Yu YB, Gau JP, Liu CY, Yang MH, Chiang SC, Hsu HC, Hong YC, Hsiao LT, Liu JH, Chiou TJ, Chen PM, Lee TS, Chou LF, Tzeng CH, Chen TJ. A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497,180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system. *Thromb Haemost.* 2012;108:225.
- 15.- Ansari D, Ansari D, Anderson R, Andrén-Sandberg A. Pancreatic cancer and thromboembolic disease, 150 years after Trousseau. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2015;4:325-335).
- 16.- Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, *et al.* Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome. *Respir Med* 2007; 101:1537).
- 17.- Marik PE, Plante LA . Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008;359:2025 - 33).
- 18.- Greer IA Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999;353 (9160): 1258-65).
- 19.- Wijdicks EF, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72:297-300.

- 20.- Viitanen M, Winblad B, Asplund K. Autopsy-verified causes of death after stroke. *Acta Med Scand.* 1987;222:401.
- 21.- Goldacre MJ, Roberts S, Yeates D, Griffith M. Hospital admission and mortality rates for venous thromboembolism in Oxford region, UK, 1975-98. *Lancet* 355: 1968-1969].
- 22.- Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al, IMPROVE Investigators - Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140:706-714.
- 23.- Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al, IMPROVE Investigators - Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140:706-714).
- 24.- Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, *et al.* Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. *Chest* 2006; 129:1282).
- 25.- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126 (3 Suppl):338S.
- 26.- Sweetland S, Green J, Liu B, *et al.* Million Women Study collaborators. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ.* 2009;339:b4583.
- 27.- De Martino RR, Goodney PP, Spangler EL, *et al.* Variation in thromboembolic complications among patients undergoing commonly performed cancer operations. *J Vasc Surg.* 2012;55:1035-1040.e4.
- 28.- Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, *et al.* High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008;117:224 -30.
- 29.- Merli GJ, Crabbe S, Paluzzi RG, Fritz D. Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993; 74:1199 - 205.
- 30.- Januel JM, Chen G, Ruffieux C, *et al.* for IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA.* 2012;307:294-303.
- 31.- Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med.* 2003;138:128 – 134.
- 32.- Ryu JH, Pellikka PA, Froehling DA, Peters SG, Aughenbaugh GL . Saddle pulmonary embolism diagnosed by CT angiography: frequency, clinical features and outcome. *Respir Med.* 2007;101:1537-42.
- 33.- Sardi A, Gluskin J, Guttentag A, Kotler MN, Braitman LE, Lippmann M Saddle pulmonary embolism: is it as bad as it looks? A community hospital experience. *Crit Care Med.* 2011;39:2413-8.
- 34.- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time Trends in Pulmonary Embolism in the United States: Evidence of Overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011; 171: 831–837.

- 35.- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, *et al.* Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer, *Thromb Haemost* 2000;83: 416-420.
- 36.- Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, *et al.* Non- invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients, *Lancet* , 1999;353:190-195.
- 37.- van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, *et al.* . E ectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography, *JAMA* 2006; 295: 172-179.
- 38.- Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, *et al.* Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism, *Am J Cardiol* 2000;86:807-9.
- 39.- Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry, *Chest*, 2000; 118:33-38.
- 40.- Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, *et al.* . Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism, *Am J Emerg Med*, 2003;21:180-183.
- 41.- Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism, *Ann Intern Med* , 1998;129: 1044-1049.
- 42.- Mitjavila M, Balsa M, García-Cañamaque L, *et al.* PeyTAC helicoidal y gammagrafía de perfusión pulmonar: diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en la práctica clínica. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2004;23:71-7.
- 43.- Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, *et al.* Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism, *N Engl J Med* 2006; 354: 2317-2327.
- 44.- Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism, *Br Med J* 2005; 331 pg. 259.
- 45.- Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism-Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators, *JAMA*, 1990;263: 2753-2759.
- 46.- Walsh PN, Greenspan RH, Simon M, Simon A, Hyers TM, Woosley PC, Cole CM. An angiographic severity index for pulmonary embolism, *Circulation* , 1973; 47, Suppl. II: 101-108.
- 47.- Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3:117-125).
- 48.- Schulman, S, Kearon, C, Kakka AK, *et al.* for the RE-COVER Study Group* Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-2352.
- 49.- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-1297.

- 50.- Agnelli, G, Buller HR, Cohen A *et al.* for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799-808.
- 51.- The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-1415.
- 52.- Greinacher A. Clinical practice. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2015;373:252-61.
- 53.- Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, *et al.* Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313:1627-1635.
- 54.- Bikdeli, B, Chatterjee S, Desai N *et al.* Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism. Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC* 2017; 70: Issue 13/ Set 2017. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.775.
- 55.- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, *et al.* VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
- 56.- Kuisma M, Alaspää A. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. Epidemiology and outcome. *Eur Heart J.* 1997;18:1122-28).

SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 28 DE NOVIEMBRE DE 2017

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

**MENOPAUSIA: NUEVOS CONOCIMIENTOS Y
DERIVACIONES TERAPÉUTICAS**

***MENOPAUSE: NEW KNOWLEDGE AND
THERAPEUTICAL CONSEQUENCES***

POR EL EXCMO. SR. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ

Académico de Número.

PRESENTACIÓN DEL LIBRO:

«PATOLOGÍA DE CABEZA Y CUELLO», 2ª EDICIÓN

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO CARDESA GARCÍA

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Cataluña

MENOPAUSIA: NUEVOS CONOCIMIENTOS Y DERIVACIONES TERAPÉUTICAS

MENOPAUSE: NEW KNOWLEDGE AND THERAPEUTICAL CONSEQUENCES

POR EL EXCMO. SR. D. JESÚS A. FERNÁNDEZ-TRESGUERRES HERNÁNDEZ,
S. PAREDES, L. RANCAN, C. BORRAS, E. VARA, R. NUÑEZ

Académico de Número. Dpto. Fisiología y Depto. de Bioquímica, Fac.
Medicina¹, U.C.M. y Clínica Tambre Madrid, Depto. de Fisiología Facul-
tad de Medicina³ Universidad de Valencia.

Resumen

A lo largo del presente trabajo se estudian a la luz de las más recientes investigaciones los procesos que conducen a la aparición de la menopausia en la mujer y las posibilidades de retrasar o interferir dicho proceso. En esta parte se analizan concretamente los mecanismos que contribuyen al envejecimiento de los ovarios y las razones para que este proceso sea más o menos rápido en las distintas mujeres, determinando los parámetros de estrés oxidativo de inflamación y apoptosis que tienen lugar en los folículos ováricos estudiando asimismo en dichas estructuras foliculares la producción de antioxidantes. Se analizan también los tratamientos actualmente vigentes para disminuir en lo posible la sintomatología que aparece en función de la disminución de niveles estrogénicos con sus pros y sus contras.

Abstract

In the present paper the most recent results of the research carried out to investigate the processes that lead to the appearance of menopause in women have been reviewed and also the possibilities to retard or interfere these processes. More concretely in this part the mechanisms that contribute to the aging of the ovaries and the reasons for the quicker or slower pace of these processes in the different women are studied by determining oxidative, inflammation and apoptosis parameters in the ovarian follicles and also by measuring in these structures the production of antioxidants. The actually in use treatments to reduce the symptoms that appear in menopause due to the lack of estrogens are also analyzed with its pros and cons.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, la menopausia se define como el cese permanente de la menstruación derivado de la pérdida de la actividad folicular del ovario. (Ausin 1992) El proceso no es brusco y viene precedido de un período de transición denominado perimenopausia, que puede oscilar entre 2 y 8 años durante el cual se produce inicialmente un acortamiento de la longitud de los ciclos menstruales por una disminución de la fase folicular, con incremento de la FSH como compensación de la disminución del número de folículos presentes en el ovario o una reducción en la secreción de inhibina (Tresguerres *et al.* 2000).

La edad media de la menopausia son los 51 años, con un intervalo que oscila entre los 35 y los 58. (Celades 1992) Los factores que pueden contribuir a la aparición más o menos tardía de la menopausia fisiológica no están totalmente clarificados. (Tresguerres 2008).

Progresivamente, aparecen baches amenorreicos intercalados con ciclos cortos y también con ciclos normales ovulatorios. En esta fase pueden aparecer ya síntomas clínicos en forma de sofocos y menorragias por hiperplasia endometrial que aparece por déficit de progesterona. La última etapa de la perimenopausia se caracteriza por la ausencia de ovulación y por concentraciones de estradiol inferiores a 20 pg/mL (73 pmol/L).

Según el conocimiento vigente hasta hace muy poco la menopausia se produce por el agotamiento definitivo de la reserva folicular ovárica, lo que supone la pérdida de la capacidad reproductiva, y además como la producción hormonal de la gónada femenina está ligada a las células del folículo, el agotamiento de estos conlleva toda una serie de cambios en la secreción de los esteroides ováricos que llega a ser insuficiente para mantener el retrocontrol (feed back) sobre las gonadotrofinas hipofisarias, lo cual implica un aumento paralelo de FSH y LH (Tresguerres *et al.* 2000).

Las principales hormonas femeninas y por lo tanto antiandrogénicas, se dan en los ovarios durante la época reproductiva. Cuando esta cesa el déficit de estrógenos y progesterona que ocurre al desaparecer los folículos ováricos, condiciona un aumento de la actividad de la androstenediona y la testosterona sobre sus receptores. Por este motivo, es frecuente encontrar durante la postmenopausia una relativa androgenización. (Tresguerres 1992).

La edad media a la cual la mujer alcanza la menopausia varía en los diferentes estudios publicados. La O.M.S. asigna la edad de 50 años para

la mujer occidental y el estudio Massachusetts, uno de los más importantes da una edad media para la menopausia de 51,3 años. Si se produce antes de los 40 años se considera una menopausia precoz, lo cual afecta al 1 -3% de las mujeres que pueden sufrir un fallo ovárico precoz que les situará en condiciones de hipoestrogenismo de forma prematura (Cohen y Speroff 1991).

Hay casos de menopausia precoz sin origen determinado donde últimamente ha empezado a ganar importancia la posibilidad de que se deba a la existencia de un aumento del estrés oxidativo ovárico. (Cohen y Speroff 1991).

Las manifestaciones clínicas de la menopausia ocurren por la disminución de las hormonas sexuales femeninas. (Tresguerres *et al.* 2000) que desarrollan además de los conocidos efectos en el sistema reproductor toda otra serie de acciones que se ejercen sobre los vasos sanguíneos y el corazón, donde es perfectamente reconocible su acción antioxidante y facilitadora de una función cardiovascular normal, (Borras *et al.* 2003).y sobre los lípidos plasmáticos donde genera una disminución de los mismos y sobre el SNC, donde ejercen una acción neuroprotectora (García Segura *et al.* 2001).

El déficit estrogénico tiene una presentación gradual en el tiempo y sus efectos pueden dividirse en función del momento de aparición: a corto, medio o largo plazo.

Las crisis vasomotoras (sofocos) son oleadas de calor y rubor que afectan fundamentalmente a la piel del pecho, cuello y cara que se acompañan de sudoración profusa, y en ocasiones de palpitaciones.

La respuesta simpaticomimética que aparece con la menopausia implica la posibilidad de aparición de palpitaciones por aceleración del ritmo cardíaco. También hay otras alteraciones neurovegetativas, menos frecuentes, como cefaleas y náuseas o vértigo. (Palacios *et al.* 2000).

Aparecen además una serie de síntomas psicológicos como la irritabilidad y el nerviosismo (alrededor de un 40% de las mujeres), estado de ánimo depresivo (30-40%), astenia (30-40%), disminución del rendimiento, insomnio y descenso del deseo sexual.

Hay atrofia a nivel de las mucosas vulvar y vaginal que afectan tanto a su aspecto como a su funcionalismo.

Desde etapas iniciales hay disminución de las secreciones de la mucosa lo que provoca sequedad vaginal en el 25% de las mujeres perimenopáusicas. Los genitales externos sufren también modificaciones, provocando además la disminución del vello. (Semmens y Wagner 1982).

En las vías urinarias inferiores, el adelgazamiento de la mucosa y el déficit circulatorio submucoso, provocan atrofia con incontinencia urinaria, escozor vaginal y/o vulvar y disuria. (Bhatia *et al.* 1989, Smith 1993).

La menopausia favorece la sequedad de la piel y la aparición de arrugas como consecuencia de la atrofia epitelial y el consiguiente adelgazamiento de la piel (Castelo Branco 1992, Tresguerres Centeno 2006, Montagna y Carlisle 1990).

Durante los primeros 20 años tras el cese de las menstruaciones, aparece una pérdida importante de masa ósea, que puede llegar a suponer una reducción del 50% del hueso trabecular y de un 30% del hueso cortical. Esta situación se denomina osteoporosis y consiste la reducción de la estructura mineral ósea por lo que el hueso tiene una mayor fragilidad y se incrementa el riesgo de fracturas (Kanis 1998, Palacios *et al.* 2000).

Los estrógenos reducen los niveles plasmáticos de colesterol LDL e incrementan las HDL con lo cual disminuyen el riesgo cardiovascular Losordo *et al.* (1994). Es necesario mencionar el papel de los estrógenos como agentes antioxidantes (Borras 2003), ya que pueden prevenir la oxidación de las LDL, disminuyen la producción de O_2^- y peroxinitritos, y mejoran la biodisponibilidad de NO (Vanhoutte 1990). Si el endotelio vascular funciona correctamente la acetilcolina determina vasorrelajación, a través de NO () pero si este se encuentra alterado se produce constricción La acción vasodilatadora de la acetilcolina es por lo tanto un índice de la integridad funcional del endotelio vascular y éste se encuentra alterado tanto en la menopausia (Vanhoutte 1990), como también en la arterioesclerosis. La administración de estrógenos es capaz de revertir la vasoconstricción inducida por acetilcolina en situación de menopausia. (Ho *et al.* 2006), lo cual supone que tiene un efecto muy beneficioso sobre el funcionalismo vascular. Por un lado existe una modificación favorable del patrón lipídico (Walsh *et al.* 1991) y se inhibe la hiperplasia endotelial (Fisher *et al.*, 1981).

Entre las mujeres premenopaúsicas, la enfermedad coronaria es extremadamente rara sin embargo en las mujeres postmenopáusicas la incidencia de enfermedad cardiovascular es mucho mayor. (Nabulsi *et al.* 1993). La disminución de la secreción de estrógenos durante la menopausia determina un aumento de las enfermedades cardiovasculares, una alteración del perfil lipídico y un aumento de las alteraciones cerebro-vasculares. (Kannel 1987).

En la mujer se puede producir una redistribución de la grasa corporal al llegar la menopausia que supone un aumento de los depósitos en el tronco. La grasa central aumentada se relaciona con aumentos del colesterol total, LDL-c y triglicéridos, con una disminución de los niveles de HDL-c y probablemente con cierta resistencia a la insulina. (Hong *et al.* 1992).

La tensión arterial aumenta con la edad, siendo el incremento más llamativo en la mujer a partir de la última regla. Parte de la protección cardiovascular puede deberse al efecto de los estrógenos sobre el mantenimiento de la tensión arterial, ejercido a través de receptores para hormonas femeninas que hay en el endotelio y en las fibras musculares lisas de las arterias. (Losordo *et al.* 1994).

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO (THS)

El tratamiento tiene que ir encaminado a resolver la sintomatología clínica, en primer lugar (sofocos, depresión, algias articulares, calidad de vida, incontinencia urinaria, sequedad vaginal) y en segundo lugar tiene que ser capaz de limitar la aparición de problemas óseos (osteoporosis) y cardiovasculares (infarto de miocardio, u otros) (Hulley *et al.* 1998).

El tratamiento que ha venido utilizándose desde hace muchas décadas es el denominado tratamiento de sustitución hormonal (THS) con estrógenos solos en caso de ausencia uterina o bien estrógenos combinados con progestágenos, si hay útero (Palacios *et al.* 2000).

En el caso de los estrógenos, se utilizan los conjugados equinos (Equin0,6) por vía oral o diversos parches transdérmicos de estradiol. El progestágeno con menos problemas en la actualidad es la progesterona micronizada, que se puede dar por vía oral, vaginal y transdérmica..(Goodman 2012, Stevenson 2009).

La transformación de estradiol a estrona es máxima en los tratamientos de sustitución por vía oral, mientras que es mínima en la vía transdérmica y la nasal (Palacios *et al.* 2000). Como la afinidad por los receptores es distinta para los dos compuestos en cada subtipo de receptor, esto también influye en la acción biológica, que presenta diferencias con los distintos tipos de medicación.

Los tratamientos se realizan de forma continua en el caso de ausencia uterina, y de forma secuencial en presencia del mismo, remediando los ciclos naturales con progestágenos en las dos últimas semanas de

tratamiento para evitar la hiperplasia del endometrio y su posible ulterior malignización. Se ha observado un efecto positivo sobre estructura y función carotídea utilizando parches transdérmicos de estradiol (Sumino *et al.* 2005). Probablemente los efectos no favorables encontrados en los estudios HERS y WHI podrían deberse al hecho que el tratamiento comienza tarde con lo que ya ha podido instaurarse la arterioesclerosis, con aparición de placas de ateroma. Cuando los estrógenos empiezan a hacer efecto estas podrían liberarse como consecuencia paradójica de la mejoría vascular y dar lugar a problemas cardio o cerebrovasculares. (Tresguerres *et al.* 2007).

El THS contribuye a la desaparición de los sofocos, lo que repercute de forma positiva en los trastornos del sueño y en la calidad de vida de la mujer. El THS repercute de forma positiva sobre las enfermedades mentales durante la postmenopausia. La demencia y la enfermedad de Alzheimer ocurren menos frecuentemente en usuarias de terapia estrogénica y la piel mejora de forma evidente

La administración de estrógenos determina el incremento de sus receptores a nivel de la vagina, uretra y vejiga. (Kuiper *et al.* 1997) En menos de un mes, se observa una disminución de la sequedad vaginal y un aumento de la lubricación que contribuyen a la desaparición del prurito o escozor y de molestias en las relaciones sexuales. La mejor irrigación de las mucosas favorece el aumento de grosor de la mucosa vaginal. El tratamiento estrogénico determina un aumento del espesor de la mucosa uretral con lo que disminuye la incontinencia urinaria.

Los estrógenos poseen un efecto antioxidante y antiaterogénico en la pared vascular, inhibiendo el acúmulo de LDL-colesterol (Borras *et al.* 2003). Además, inhiben la agregación plaquetaria y favorecen la vasodilatación arterial, actuando sobre factores (Hong *et al.* 1998) endoteliales como el óxido nítrico o las prostaciclinas. Se venía considerando que el tratamiento hormonal sustitutivo era capaz de reducir el riesgo cardiovascular entre un 45 y un 63% mediante sus efectos beneficiosos tanto sobre el perfil lipídico, como a través de sus acciones sobre la pared vascular. De hecho se consideraba que la protección contra las enfermedades cardiovasculares era el mayor beneficio del THS. (Hulley *et al.* 1998).

Se habían visto valores más elevados de HDL-colesterol con este tratamiento en multitud de estudios observacionales y una mayor protección ante la oclusión de arterias coronarias medida por angiografía. (Vanhouste 1990) Aunque todos los datos experimentales confirman el efecto beneficioso de los estrógenos sobre los vasos sanguíneos, aumen-

tando su capacidad de dilatación, disminuyendo su capacidad de constricción (Stevenson 2012), disminuyendo las placas de ateroma y disminuyendo también los niveles de lípidos plasmáticos, en los dos ensayos clínicos doble ciego mencionados y con una población elevada el HERS (2800 mujeres con manifestaciones previas de alteraciones vasculares) y el WHI (16000 mujeres) (Rousow *et al.* 2002, Lemay 2002) no ha podido constatar el efecto beneficioso en este terreno. Más aún, se ha observado una mayor incidencia de problemas lo que ha dado lugar a un replanteamiento de dicho tratamiento. (Nelson *et al.* 2002).

En ambos estudios la administración de estrógenos y progestágenos se hizo utilizando estrógenos conjugados equinos por vía oral y progevera (acetato de medroxiprogesterona) como progestágeno, administrados de forma conjunta permanente, con lo que algunos de los problemas encontrados podrían deberse precisamente a esta circunstancia. De hecho, los datos de la rama del WHI que utilizan el tratamiento con estrógenos solos por tratarse de mujeres histerectomizadas, no muestran esas tendencias negativas (Lyytinen *et al.* 2006).

También hay que tener en cuenta, que no es lo mismo comenzar un tratamiento THS, en fase perimenopausica, que 10 años más tarde, y la aparición de problemas cardiovasculares ha sido mayor precisamente en el grupo de comienzo tardío. (Harman *et al.* 2005b). Ello es debido a que cuando ya ha transcurrido un tiempo importante desde la ausencia estrogénica aparecen placas de ateroma sobre unas paredes rígidas arteriales. Con el tratamiento estrogénico, las paredes arteriales vuelven a ser flexibles por lo que las placas pueden soltarse y dar lugar a eventos cardio o cerebrovasculares. (Stevenson 2012).

Efectos sobre la masa ósea

El THS frena la pérdida de masa ósea por lo cual previene la osteoporosis. Con la terapia estrogénica se reduce el riesgo de fractura de cadera en un 50-60%. (Kiel *et al.* 1987).

Se recomienda el tratamiento estrogénico lo más temprano posible tras la privación hormonal. Su efecto sobre el hueso se mantiene mientras haya niveles estrogénicos adecuados en sangre. Estos niveles se ha visto que pueden disminuirse de forma importante sin que se comprometa su acción positiva (García Pérez *et al.* 2006)

Ademas se debe dar en asociaci3n con un suplemento de calcio de hasta 1500 mg/día. El tratamiento produce tambi3n una mejora en la absorci3n intestinal de calcio, que hace posible la suplementaci3n con dosis mas bajas (Liel *et al.* 1992).

Efectos secundarios

Los meta-análisis realizados parecen revelar un ligero incremento del riesgo relativo (aproximadamente 1,3) de la incidencia de c3ncer de mama aunque en ning3n caso, de la mortalidad por este hecho. Tambi3n aparece un mayor incremento de c3ncer endometrial pero solo cuando se hacen tratamientos estrog3nicos sin oposici3n gestag3nica en mujeres con útero. (Tresguerres 2008)

Debemos considerar pues obligatoria la vigilancia de la mama, mediante un control mamogr3fico anual y tener siempre en cuenta la relaci3n riesgo-beneficio (Ruan *et al.* 2012) Sin embargo tenemos que tener en cuenta que no es lo mismo el tipo de tratamiento que se lleva a cabo en EEUU con estr3genos equinos orales y progest3geno de s3ntesis (acetato de medroxiprogesterona: Progevera) que el que se realiza actualmente en Europa con parches transd3rmicos de estradiol y progesterona natural micronizada. Este último tipo de tratamiento no parece que lleve aparejado riesgos adicionales de c3ncer de mama mientras que el primer tipo si lo hace. (Lignieres *et al.* 2002, Goodman 2012) El efecto de primer paso a nivel hep3tico y las caracter3sticas del progest3geno parecen jugar un papel preponderante puesto que no aparecen con estr3genos solos o con progesterona micronizada. (Schmidt *et al.* 2006).

La vía percutánea en parches es la de elecci3n hoy día ,ya que evitan el efecto de primer paso por el h3gado con lo que afectan menos la funci3n hep3tica con la correspondiente s3ntesis de proteinas relacionadas con la coagulaci3n. Concretamente hay datos de incremento de proteina C reactiva con el uso de estr3genos por vía oral que no aparecen cuando se usa la vía transd3rmica (Ho *et al.* 2006, Fait *et al.* 2006). El progest3geno que se prefiere hoy es la progesterona micronizada a una dosis de 200-400 mg/día por vía vaginal u oral, durante los 10-12 días finales de cada ciclo estrog3nico (Lignieres *et al.* 2002, Fournier *et al.* 2008). Tambi3n pueden administrarse conjuntamente con los estr3genos y de forma continuada, siendo en este caso menor la dosis de progest3geno que se utiliza (200mg/día). La administraci3n c3clica conduce a hemorragia mensual, mientras

que con la administración continua no suele producirse. La administración de progestágenos puede obviarse en ausencia de útero.

SERMs Hemos visto como la acción de los estrógenos está mediada por dos tipos de receptores diferentes $ER\alpha$ y $ER\beta$, que determinan acciones distintas dependiendo del tejido donde actúan. Existen también diferentes compuestos no esteroideos que pueden producir efectos estrogénicos selectivos dependiendo del tipo celular en el que ejercen su acción. Son los denominados SERMs (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos) que presentan efectos anti-estrogénicos de gran interés farmacológico y clínico, unidos a acciones estrogénicas beneficiosas en otros tejidos como vasos sanguíneos o hueso. Así, el tamoxifeno actúa como un antagonista puro del receptor de estrógenos en la mama, inhibiendo el crecimiento de la mayoría de los tumores mamarios pero sin embargo a nivel endometrial estimula su hiperplasia. Más recientemente se ha desarrollado otro SERM llamado raloxifeno que no solo disminuye el cáncer de endometrio y el de mama, sino que también tiene efectos beneficiosos sobre la osteoporosis. El toremifeno es otro SERM más reciente aún. Existe la posibilidad de obtener SERMs ideales que se puedan utilizar en terapias de reemplazamiento hormonal para prevenir la osteoporosis y las alteraciones vasculares de la menopausia y reducir la incidencia de cáncer de mama y endometrio sin otros efectos secundarios significativos. La existencia de las dos isoformas de los ERs, (Kuiper *et al.* 1997, 1998) ha creado además la oportunidad de obtener ligandos específicos para cada una de ellas. Sería posible, por ejemplo, el desarrollo de un antagonista específico del $ER\alpha$ para prevenir el cáncer de mama, o de un agonista específico del $ER\beta$ con efectos beneficiosos en el sistema nervioso.

NUEVAS TEORÍAS SOBRE LA MENOPAUSIA

Durante muchos años todos los médicos involucrados en el estudio de la reproducción habíamos aceptado la teoría, que la producción de gametos en el ovario ocurría exclusivamente durante el periodo intrauterino. Que al final del 5º mes las células del saco vitelino que habían colonizado la cresta genital se habían dividido dando origen a oocitos que iniciaban la meiosis y quedaban bloqueados en la fase de leptotene en la cortical del ovario. Estos oocitos rodeados por una capa de células epiteliales planas daba origen a los folículos primordiales ováricos de los

que podían contarse hasta 6 millones en el 6º mes de vida embrionaria. (Findlay *et al.* 2015).

El número de folículos primordiales que constituyen la «reserva ovárica» es un importante determinante de la longitud de la vida del ovario y por lo tanto de la fertilidad del individuo. El número máximo se establece durante la vida intrauterina en el 5º mes de embarazo. En condiciones fisiológicas el número dependerá de las células germinales primordiales que aparecen en el epiblasto del embrión que migraran a las gónadas en desarrollo. (Findlay *et al.* 2015) y que se encuentran sometidas a atresia generalmente por autofagia.

Una parte de estos folículos va a sufrir procesos de apoptosis de forma que en el momento del nacimiento solo quedan 2.000.000. De estos a su vez en la pubertad solo hay medio millón que son los que van a iniciar los procesos de reclutamiento, desarrollo y dominancia dando lugar a los ciclos menstruales con las variaciones hormonales asociadas que suponen aumento de estrógenos en la primera fase del ciclo y a partir de la ovulación de nuevo aumento de estrógenos y esta vez también con progesterona. Al final del ciclo disminuyen todas las hormonas y comienza un nuevo ciclo con el reclutamiento de varias docenas de folículos que van a seguir todo el proceso de nuevo.

De esta forma transcurridos 35 años de vida fértil, se agotaría la población de folículos y aparecería la menopausia.

En la especie humana y también en la ratona, las cantidades de folículos primordiales que se forman en la etapa prenatal y luego en la etapa reproductiva se encuentran frenadas en su ulterior desarrollo por la hormona Antimülleriana. Si eliminamos esta hormona mediante un KO para la misma los folículos maduran de forma explosiva de manera que desaparecen en semanas generando un equivalente a la menopausia precoz. (Rodriguez *et al.* 2008).

Sin embargo recientemente (Bukovsky & Caudle 2012) ha conseguido demostrar de forma evidente que durante el periodo que va desde la menarquia hasta los 38 años mas o menos se produce un nuevo periodo de producción de gametos femeninos a partir de células troncales ováricas que están presentes en la falsa túnica albugínea del ovario. Estos datos han sido también constatados por (Gougeon 2015).

Estas células troncales van a seguir dos caminos paralelos en su evolución de forma que van a conducir por un lado y gracias a su migración directa hacia la cortical ovárica, a la aparición de las células granulosas que primero forman una especie de cordones celulares (Bukovsky 2011)

y luego forman una especie de nidos a donde van a alojarse los oocitos con lo que estos quedan rodeados por dichas células granulosas. Por el otro, y a través de una migración a través del sistema vascular intraovario y con la colaboración de niveles hormonales adecuados y la de células del sistema inmunitario, a la aparición de los propios oocitos que se alojarán en los nidos de células granulosas.. De esta forma existe un nuevo periodo durante el cual se vuelve a reanudar la formación de folículos ováricos entre los 15 y los 38 años.

El propio Bukovsky (2015) señala la necesidad de disponer de un sistema inmunitario en pleno funcionamiento para que se verifique la oogenesis durante el denominado «prime time» reproductivo. De hecho, aunque en la túnica albugínea de los ovarios de las mujeres menopáusicas siguen existiendo células troncales (Joo *et al.* 2014, Bhartiya *et al.* 2016) estas no son capaces de derivar hacia oocitos y células granulosas precisamente porque el sistema inmunitario ya ha disminuido su función (Gaytan *et al.* 1994). De hecho si cultiva las células troncales en presencia de células mononucleares y Th8 consigue restablecer la formación de folículos con posibilidad de fecundación. (Gilrichst *et al.* 2004, Bukovsky 2016). Incluso es más, simplemente con la transfusión de una cantidad pequeña (500 ml) de sangre procedente de una mujer joven en la mitad de la fase folicular se puede conseguir de nuevo fertilidad en mujeres menopáusicas. Esto se puede conseguir también transplantando solo los monocitos y células asociadas. (Bukovsky 2015). Esto se basa en datos previos de Kaiser (2014) y de Villeda *et al.* (2014) que demostraron en otros modelos de envejecimiento el poder rejuvenecedor de las transfusiones de sangre de individuos jóvenes a viejos.

La oogenesis de los mamíferos que conduzca a disponer de oocitos fertilizables es un complejo fenómeno que lleva aparejada la interacción de diferentes tipos celulares a la vez que una muy precisa relación recíproca entre oocito y folículo con variedad de nutrientes, citoquinas, factores de crecimiento y hormonas en función de la fase de desarrollo en que se encuentren. (Wang *et al.* 2017) pero que puede ser reproducido *in vitro*.

La criopreservación de oocitos y de ovarios es hoy en día la manera en que se puede preservar o restaurar la función reproductiva en mujeres que han sido sometidas a tratamientos que conducen a una esterilidad total o parcial. La tecnología que permite la preservación de los oocitos conocida como banco de huevos es también la vía para mantener la biodiversidad de organismos raros, o en peligro de extinción o también para la cría de individuos con interés médico o agrícola.

La clave es que la oogenesis es un proceso gradual en el que se van adquiriendo en diferentes etapas de diferenciación las propiedades necesarias para presentar capacidad de desarrollo de manera que son especialmente importantes los momentos en que las diferentes estrategias de intervención se llevan a cabo para conseguir la calidad oocitaria deseada en cada caso. (Rodrigues *et al.* 2008).

Si se transplantan células troncales procedentes del líquido amniótico (Xiao *et al.* 2014) o de medula ósea (Lee *et al.* 2007) procedentes de hembras fértiles a la sangre de hembras sometidas a irradiación ovárica y por lo tanto estériles, dan lugar a la formación en dichos ovarios de folículos que son potencialmente fecundables. Como se ha visto en los experimentos de estos autores donde se consiguen crías con coloración de proteína verde fibrilar (Xiao *et al.* 2014). Esto indicaría la existencia en líquido amniótico y en la medula ósea de células vinculadas al ovario.

También si se transplantan células troncales ováricas (OSC) procedentes de los ovarios de una ratona transfectada con proteína fibrilar verde a los ovarios de una ratona irradiada de forma que sus ovarios no tiene folículos de ninguna clase los folículos se desarrollan y si esta hembra se cruza da lugar a crías con el marcaje correspondiente. (Abban y Johnson 2009, Silvestris *et al.* 2015).

Estos datos extremadamente recientes abren nuevas perspectivas a todo lo que significa por un lado prolongar los años de fertilidad en fallo oarico precoz e incluso en la menopausia normal propiamente tal.

MENOPAUSIA Y ESTRÉS OXIDATIVO

Hay muchas evidencias que sugieren que el declive en la función ovárica que tiene lugar en la menopausia se asocia a un incremento espontáneo del estrés oxidativo y de las citoquinas pro-inflamatorias en dicho órgano. La deficiencia de estrógenos también parece aumentar la respuesta inflamatoria celular a través de estas citoquinas mediante el estímulo del número de receptores y otros cofactores, potenciando de esta forma sus efectos [Pfeilschifter 2002].

Existe una disminución de la función mitocondrial con la edad, y más concretamente una disminución de la expresión de varios genes que codifican algunas de las proteínas que intervienen en la síntesis de ATP. Este fenómeno puede deberse al incremento de estrés oxidativo que se puede observar en el líquido folicular.

Alrededor de un 2% del oxígeno empleado por la mitocondria no es reducido completamente, «escapando» del sistema en forma de radicales libres $\cdot\text{O}_2^-$ y H_2O_2 .

El organismo ha desarrollado mecanismos de defensa, generalmente conocidos como *antioxidantes*, para protegerse de la acción de dichos radicales. El «modus operandi» es o bien evitar su formación, o neutralizarlos o facilitar la reparación del daño inducido. Estos antioxidantes están constituidos fundamentalmente por: Superóxido dismutasa (SOD) que constituye al primera línea de defensa enzimática frente a la producción de radicales intracelulares.

Glutación peroxidasa (GPx) La GPx cataliza la reducción del H_2O_2 y los hidroperóxidos orgánicos a H_2O y alcohol, respectivamente, usando glutación reducido (GSH) como donante de electrones.

Catalasa (CAT). Este enzima cataliza la descomposición de H_2O_2 a H_2O . Se localiza principalmente en los peroxisomas, y su distribución tisular es similar a la de SOD. Glutación Se trata de un tripéptido tiólico presente en la mayoría de las células de animales y plantas (Ji y Hollander, 2003). Que interviene en reacciones redox. Es uno de los antioxidantes más abundante de la célula, reaccionando directamente con los radicales libres, o bien por medio de la GPx.

El estrés oxidativo tiene lugar cuando exista un exceso de producción de especies reactivas, a una deficiencia de agentes antioxidantes, o a una conjunción de ambas circunstancias.

Las especies reactivas, y especialmente el radical $\cdot\text{OH}$, reaccionan con los dobles enlaces de las bases púricas y pirimidínicas del DNA, generando derivados con alta capacidad mutagénica. De especial importancia es el daño inducido al DNA mitocondrial (mtDNA), ya que está expuesto a gran cantidad de especies reactivas generadas durante la respiración mitocondrial (Shigenaga y cols., 1994).

Daño oxidativo a lípidos: peroxidación lipídica. Se trata de un proceso por el cual los lípidos, especialmente los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), son atacados por radicales libres, originando una reacción en cadena que se autopropaga hasta oxidar; teóricamente, todos los ácidos grasos del sistema afectado (membrana celular, membrana mitocondrial, etc.). (Oh-ishi y cols., 2003; Mallol Mirón y cols., 2004).

Oxidación de proteínas El daño oxidativo afecta también a las proteínas, alterando su estructura y función. Estos procesos inducen alteraciones de la estructura función de las proteínas alteradas, lo que afectaría a la fisiología celular (Quiles y cols., 2004; Sastre y cols., 2000).

Estrés oxidativo y ovario

Se ha visto que existe una disminución de la función mitocondrial con la edad en varios tejidos, y más concretamente una disminución de la actividad de varios enzimas mitocondriales y de algunos elementos de la cadena de transporte electrónico.

El líquido folicular supone el microambiente específico para el desarrollo del oocito (Agarwal *et al.* 2003). Y tiene un importante papel en su calidad, implantación y desarrollo temprano. Este entorno, unido a las células granulosa, esteroides y factores de crecimiento contiene leucocitos y macrófagos y citoquinas que son productores de ROS. (Attaran *et al.* 2000). Un desequilibrio en la producción de ROS bien sea por dichos elementos o por un metabolismo alterado en el líquido folicular puede tener un efecto adverso sobre todos los procesos mencionados.

El aumento de radicales libres puede ser tóxico para la formación del embrión mientras que unos niveles fisiológicos de ROS puede ser indicativo de oocitos sanos que se desarrollan normalmente [Jana *et al.* 2010]. Por eso el estudio que hemos llevado a cabo ha sido medir los parámetros de estrés oxidativo en el líquido folicular de donantes de oocitos sanos y jóvenes y compararlos con dichos parámetros medidos en pacientes de menos de 35 años con baja respuesta a las gonadotropinas. Se han medido, TNF alfa, IL1, IL 6, Malonildialdehído, VEGF etc que se viene usando como marcadores en muchos tejidos en alteraciones relacionadas con el estrés oxidativo [Shacter 2000; Dalle-Donnel *et al.* 2003; Cherubinia *et al.* 2005; Lykkesfeldt 2007].

El folículo antral la diferenciación de las células somáticas que rodean al oocito a células del cúmulo es esencial para el desarrollo y viabilidad del oocito (Eppig *et al.* 1996. Dumesic *et al.* 2015). Las células del cúmulo llevan a cabo características funcionales distintas de las granulosa con un mayor grado de proliferación, baja capacidad esteroidogénica y baja expresión de los receptores para LH (Thomas *et al.* 2003, Gilchrist *et al.* 2004). Estos cambios son dependientes de los factores secretados por el oocito (Wei *et al.* 2016, When *et al.* 2010).

Los valores de LPO tienen una correlación negativa con la fertilización, como vieron ya Oyawoye *et al.* (2003), que también observaron que valores bajos de actividad antioxidante total predicen la existencia de un potencial de fertilización reducido. Igualmente la reducción de los antioxidantes tiene la misma significación. (Paszowski *et al.* 1995).

La melatonina es capaz de proteger la función mitocondrial en algunas situaciones patológicas en las que se liberan radicales libres que son precisamente los responsables de la lesión mitocondrial. Esto ocurre en la isquemia reperusión o en la administración de sustancias inflamatorias o también en modelos experimentales de envejecimiento acelerado. Además de reducir el estrés oxidativo, la melatonina puede disminuir la NO sintasa mitocondrial reduciendo por lo tanto la producción de NO y peroxinitritos en la mitocondria que son moléculas capaces de alterar su función. (Kireev *et al.* 2013, Paredes *et al.* 2015).

DATOS DEL ESTUDIO TAMBRE

En lo que respecta a nuestros propios resultados, hemos podido ver que comparando los valores de los distintos parámetros medidos en el líquido folicular de pacientes con pobre respuesta a las gonadotropinas, procedentes de un programa de FIV con los de donantes de oocitos de ese mismo programa, hemos obtenido los resultados que se describen a continuación:

Se compararon los niveles de enzimas antioxidantes en ambos grupos de mujeres, pacientes y donantes encontrándose unas diferencias significativas en los niveles de antioxidantes encontrados en el líquido folicular:

Concretamente las concentraciones de glutatión transferasa (GST), glutatión reductasa (GR) así como la actividad de glutatión peroxidasa (GPx) son significativamente más bajas en las pacientes con baja respuesta al compararlas con las donantes de oocitos. (Figura 1).

Los datos de malondialdehído (MDA) del líquido folicular correspondientes a las medidas de estrés oxidativo estaban incrementados significativamente en las pacientes con baja respuesta al compararlas con las donantes. (Figura 2).

Los niveles de los metabolitos del óxido nítrico (NOx) fueron también significativamente mayores en las pacientes (Figura 3).

Los datos de los marcadores de inflamación pueden verse en la tabla 3. Los niveles de IL-6 eran más elevados significativamente en las pacientes con baja **respuesta** ($0,083 \pm 0,01$ pg/ml) comparadas con las donantes de oocitos ($0,023 \pm 0,003$ pg/ml) ($p < 0,004$) (Figura 4) lo mismo que los niveles de interleuquina (IL-8) que era más alta en pacientes ($2,71 \pm 0,16$ pg/ml) que en donantes ($1,85 \pm 0,1$ pg/ml) ($p = 0,0024$) (Figura 5).

El nivel de factor de crecimiento endotelial (VEGF) era casi el doble en las pacientes ($20,6 \pm 1,67$ pg/ml) que en las donantes ($12,6 \pm 0,6$ pg/ml) ($p=0.0156$) (Figura 6).

No se encontraron diferencias significativas en el líquido folicular en las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) entre ambos grupos (Figura 7).

Table I. – Enzimas antioxidantes del líquido folicular : *glutathione peroxidase (GPx)*, *Glutathione transferase (GST)* and *glutathione reductase (GR)* en donantes y pacientes con baja respuesta ovárica.

Media \pm SD	Donantes	Pacientes	P valor
GPX (nmol x min/mg de proteínas)	8,4 \pm 0,3	7,4 \pm 0,3	0,083
GST (nmol / min/mg de proteínas)	0,7 \pm 0,03	0,5 \pm 0,03	0,002
GR (nmol / min/mg de proteínas)	1,509 \pm 0,064	0,94 \pm 0,045	<0,0001

Table II. – Marcadores de estrés oxidativo en el líquido folicular *malondialdehído (MDA)* y *metabolitos del óxido nítrico (NOx)* en donantes y pacientes con baja respuesta ovárica .

Media \pm SD	Donantes	Pacientes	P valor
MDA (μmol/mg de proteínas)	25,3 \pm 1,4	39,5 \pm 4,1	0,039
NOx (nmol/ml de proteínas)	0,34 \pm 0,03	1,2 \pm 0,08	0,0039

Tabla III.- Citoquinas como marcadores de inflamación: *interleukina-6 (IL-6)*, *interleukina-8 (IL-8)*, *tumor necrosis factor alpha (TNF- α)* y *vascular endothelial growth factor (VEGF)* en donantes y pacientes con baja respuesta ovárica .

Media \pm SD	Donantes	Pacientes	P valor
IL-6 (pg/ml)	0,023 \pm 0,003	0,083 \pm 0,01	<0,004
IL-8 (pg/ml)	1,85 \pm 0,1	2,71 \pm 0,16	0,0024
TNF- (pg/ml)	0,0044 \pm 0,0008	0,0038 \pm 0,0004	0,63
VEGF (ng/ml)	12,6 \pm 0,6	20,6 \pm 1,67	0,0156

Figura 1. – Actividad de Glutation transferasa (GST) en liquid follicular de donantes y pacientes

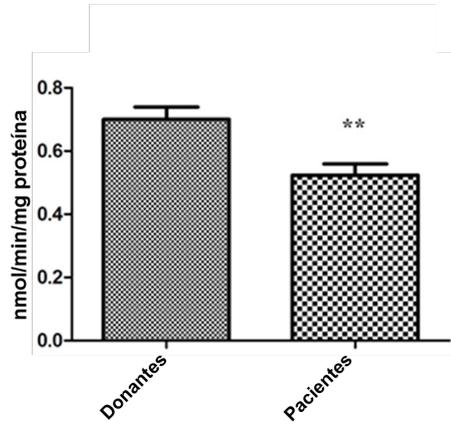


Figure 2.- Contenido en Malondialdehido (MDA) ($\mu\text{mol/mg}$ of proteínas) en liquido follicular de donantes y pacientes .

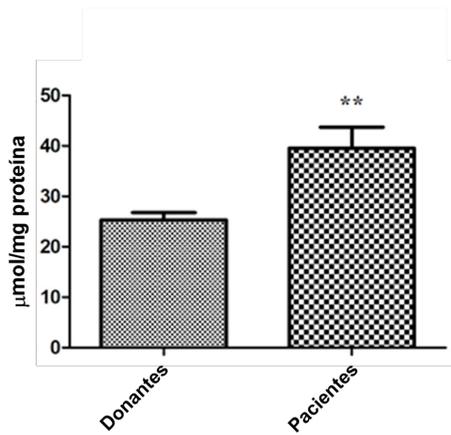


Figura 3.- Niveles de metabolitos de oxido nitrico (NOx) (nmol/mg de proteinas) en donantes y pacientes.

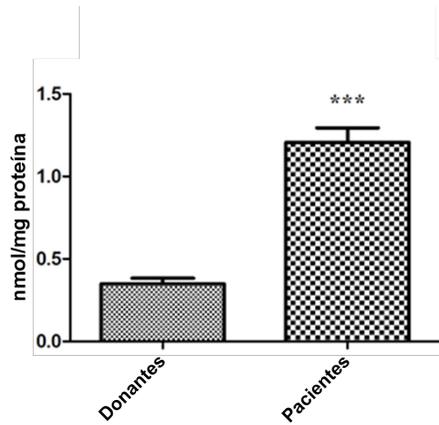


Figura 4.- Niveles de Interleukina-6 (IL-6) en liquid follicular de donantes y pacientes.

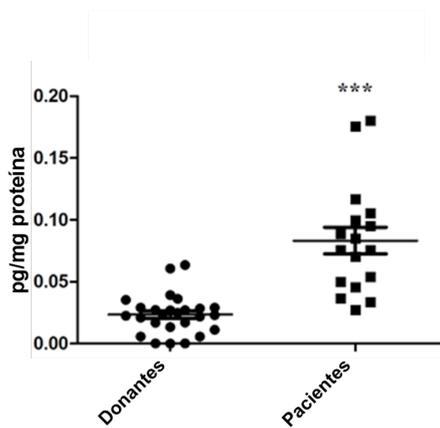


Figure 5- Niveles de Interleukina-8 (IL-8) en liquid follicular de donantes y pacientes.

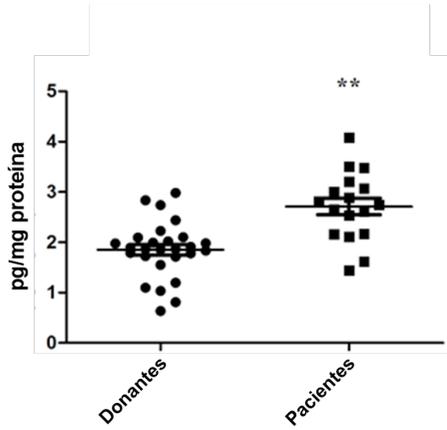


Figure 6- Niveles de vascular endothelial growth factor (VEGF) en liquid follicular de donantes y pacientes.

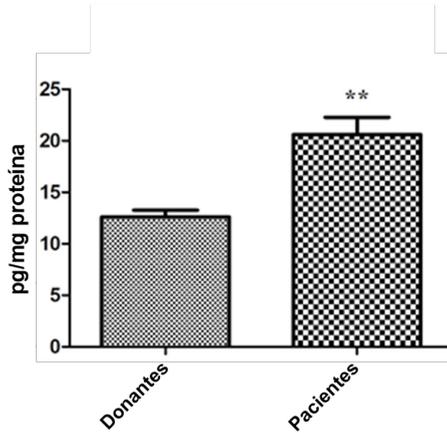
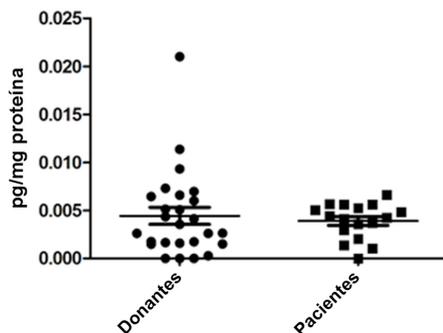


Figure 7.-Niveles de Tumoral necrosis factor (TNF alpha) en liquid follicular de pacientes y donantes.



Por todo lo anteriormente mencionado, podemos deducir que el exceso de marcadores de estrés oxidativo y la disminución de antioxidantes endógenos en el líquido folicular, puede contribuir en un primer escalón a la disminución de la capacidad de respuesta folicular a las gonadotropinas, y en un segundo escalón a un aumento de la apoptosis de los mismos, con la aparición de una menopausia precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abban G Johnson J Stem cell support of oogenesis in the human Human Reproduction 12: 2974-8 (2009).
2. Acuña-Castroviejo, D, G Escames Rosa, J León López, H Khady, 2004, Melatonina, ritmos biológicos y estrés oxidativo, in Salvador-Carulla L, Cano Sanchez A, and Cabo-Soler JR (eds), Longevidad. Tratado integral sobre la salud en la segunda mitad de la vida: Madrid, Editorial Médica Panamericana, pp. 216-224.
3. Agarwal, A., Gupta, S. and Sharma, R. K. (2005) Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 3:28.
4. Agarwal, A., Saleh, R. A. and Bedaiwy, M. A. (2003) Role of oxidative oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 79 :829-843.
5. Attaran, M., Pasqualotto, E., Falcone, T., Goldberg, J. M., Miller, K. F., Agarwal, A., *et al.* (2000) The effect of follicular fluid reactive oxygen species on the outcome of in vitro fertilization. *Int J Fertil Womens Med* 45:314-320.
6. Ausin J.»Definición y epidemiología de la menopausia». En: *Climaterio y menopausia*. S. Palacios ed. Mirpal (Madrid): 1992.

7. Bhatia N N, Bergman A, Karram M M. «Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence» *Obstet Gynecol* 160: 176, 1989.
8. Bhartiya D, Hinduja I, Patel H, Bhilwadikar R. Making gametes from pluripotent stem cells - a promising role for very small embryonic-like stem cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:114. doi: 10.1186/1477-7827-12
9. Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. Variations at different ages. *Acta Anat (Basel)* 1952;14:108–23. doi: 10.1159/000140595.].
10. Bukovsky A Novel methods for treating ovarian infertility in older and POF women testicular infertility and other human functional diseases *Reprod Biol Endocrinol* 13:10 (2015).
11. Bukovsky A, Caudle MR. Immunoregulation of follicular renewal, selection, POF, and menopause in vivo, vs. neo-oogenesis in vitro, POF and ovarian infertility treatment, and a clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:97. doi: 10.1186/1477-7827-10-97.
12. Bukovsky A. How can female germline stem cells contribute to the physiological Neo-oogenesis in mammals and why menopause occurs? *Microsc Microanal*. 2011;17:498–505.
13. Bukovsky A. Involvement of blood mononuclear cells in the infertility age associated disease and cancer treatment *World J Stem cells* (2016); 26:399–427.
14. Borrás C, Sastre J, García-Sala D, Lloret A, Pallardó FV and Viña J (2003) Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Rad. Biol. Med* 34:546-552.
15. Castelo-Branco C. «Piel, envejecimiento y menopausia». En: *Climaterio y menopausia*. S. Palacios ed. Mirpal (Madrid): 1992, pp. 113.
16. Cherubinia, A., Ruggiero, C., Polidorib, C.M. and Mecocchia, P. (2005) Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Rad Biol Med* 39:841–852.
17. Celades M. «Aspectos Clínicos en la Menopausia». En: *Climaterio y menopausia*. S. Palacios ed. Mirpal (Madrid): 1992 pp. 64.
18. Cohen I, Speroff L. «Premature ovarian failure: update». *Obstet Gynecol Surv*. 46: 156-162,1991.
19. Dalle-Donne, I., Giustarini, D., Colombo, R., Rossi, R. and Milzani, A. (2003) Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 9(4):169–176.
20. Drew B, Leeuwenburgh C. Aging and the role of reactive nitrogen species. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 959:66-81.
21. Dumesic D A, Meldrum D R, Katz-Jaffe M G, Krisher R L, Schoolcraft WB Oocyte environment: Follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health *Fertility Sterility* 103: 303-316 (2015).
22. Eppig J J, O'Brien M, Wigglesworth K. Mammalian oocyte growth and development in vitro. *Mol Reprod Dev* 1996;44:260.
23. Erickson B H. Development and senescence of the postnatal bovine ovary. *J Anim Sci*. 1966;25:800–5.
24. Fait Tk, Vrablik M, Kostirova M, Trnkova B. «Changes in C-reactive protein levels induced by different application forms of estrogen replacement therapy». *Cas Lek Cesk*.2006;145(7):571-4; discussion 574.

25. Fischer GM, Cherian K, Swain ML. Increased synthesis of aortic collagen and elastin in experimental atherosclerosis: inhibition by contraceptive steroids. *Atherosclerosis*. 1981;39:463-467.
26. Findlay J K, Hutt K J, Hickey M, Anderson R A. How is the number of primordial follicles in the ovarian reserve established? *Biol Reprod* 2015
27. Fournier A, Berrino F, Clavel Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone therapies : Results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research Treat* (2008).107: 103-11.
28. García-Pérez M A, Moreno-Mercer J, Tarin J J, Cano A.»Similar efficacy of low and standard doses of transdermal estradiol in controlling bone turnover in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Apr; 22(4):179-84.
29. García Segura L. M., Azcoitia I., Don Carlos L L. «Neuroprotection by estradiol» *Progress in Neurobiol* (2001) 63(1): 29-60.
30. Gaytan F, Bellido C, Morales C, Reymundo C, Aguilar E, Van Rooijen N. Effects of macrophage depletion at different times after treatment with ethylene dimethane sulfonate (EDS) on the regeneration of Leydig cells in the adult rat. *J Androl*. 1994;15:558-64.
31. Gougeon A. Is neo-oogenesis in the adult ovary, a realistic paradigm? *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38:398-401. doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.04.013.
32. Gilchrist R B, Ritter L J, Armstrong D T. Oocyte-somatic cell interactions during follicle development in mammals. *Anim Reprod Sci* 2004;82(83):431.
33. Goodman M P. Are all estrogens created equal? A review of oral versus transdermal therapy. *J womens health* (2012), 21: 161-167.
34. Harman Sm, Brinton E A, Cedars M, Lobo R, Manson J E, Merriam G R, Miller V M, Naftolin F, Santoro N. «KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study» *Climacteric*. 2005b Mar;8(1):3-12.
35. Ho J Y, Chen M J, Sheu W H, Yi Y C, Tsai A C, Guu H F, Ho Es. «Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women». *Hum Reprod*. 2006 Oct; 21(10):2715-20.
36. Hong M G, Romn P A, Reagan K, Green C E, Rackley C E. «Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women.» *Am J Cardiol* 69: 176,1992.
37. HULLEY S, GRADY D, BUSH T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
38. Jana, S. K., Babu, N., Chattopadhyay, R., Chakravarty, B. and Chaudhury, K. (2010) Upper control limit of reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is not favorable. *Reprod Toxicol* 29:447-451.
39. Joo B S, Jung J K, Park M J, Joo J K, Kim K H, Lee K S. Differential expression of pluripotent and germ cell markers in the ovarian surface epithelium according to age in female mice, *Reprod Biol Endocrinol* 12: 113 (2014).
40. Jung.
41. Kaiser J. Aging. 'Rejuvenation factor' in blood turns back the clock in old mice. *Science*. 2014;344:570-1. doi: 10.1126/science.344.6184.570.

42. Kannel W B. «Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study.» *Am Heart J*, 114: 413,1987.
43. Kanis J A. Are the oestrogen deficiency and hormone replacement a distraction to the field of osteoporosis? *Osteoporosis Int* 1998; 1 (supp. 1):51-56.
44. Kiel D P, Felson D T, Anderson J J, Wilson P W F, Moskowitz M A. «Hip fracture and the use of estrogen in postmenopausal women: The Framingham Study.» *New Engl J Med* 317: 1169,1987.
45. Kireev R, Samuel Bitoun, Sara Cuesta, Alejandro Tejerina, Carolina Ibarrola, Enrique Moreno, Elena Vara, Jesus A. F. Tresguerres Melatonin treatment protects liver of Zucker rats after ischemia/reperfusion by diminishing oxidative stress and apoptosis *European Journal of Pharmacology* 701:185-193 (2013).
46. Kuiper G, Carlsson B, Grandien K et al: Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology*, 138 (3) 863-870 (1997).
47. Kuiper, G. G. J. M., Carlsson, B. «Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β », *Endocrinology* 139:4252-4263 (1998).
48. Lemay A. «The relevance of the Women's Health Initiative results on combined hormone replacement therapy in clinical practice». *J Obstet Gynaecol Can.* 2002 Sep;24(9):711-5.
49. Lee H J, Salesniemi K, Nikura T, Klein R, Domkowski D M, Tilly J L. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long term fertility in a preclinical mouse model of ovarian failure. *J Clin Oncology* 1: 25 3198-204 (2007).
50. Lignieres B, Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le M G, Kuttann F «Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women.» *Climacteric* 2002, 5:332-340.
51. Liel Y, Kraus S, Levy J, Shany S. «Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells (ROS 17/2.8).» *Endocrinology* 130: 2597,1992.
52. Losordo D W, Kearney M, Kim E A, Jekanowski J, Isner J M. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. *Circulation.* 1994;89(4):1501-1510.
53. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. «Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy». *Obstet Gynecol.* 2006 Dec;108(6):1354-60.
54. Lykkesfeldt, J. (2007) Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clin Chim Acta* 380:50-58.
55. Mallol Mirón J, Giralt Batista M, Nogués Llorc MR, Sureda Batlle FX, Romeu Ferrán M, Mulero Abellán M. Concepto y valoración del estrés oxidativo. En: Longevidad. Tratado integral sobre la salud en la segunda mitad de la vida. Salvador-Carulla L, Cano Sánchez A, Cabo-Soler JR (eds.). Editorial Médica Panamericana, Madrid 2004; pp. 86-95.
56. Matsuo M y Kaneko T. The chemistry of reactive oxygen species and related free radicals. En: Free radicals in exercise and aging. Radák Z (ed.). *Human Kinetics* 2000; pp. 1-33.
57. Montagna M and Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *British Journal of Dermatology*, 1990; 112(35):61-70.

58. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu K K, Szklo M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1993;328:1069-1075.
59. Nelson Hd, Humphrey L L, Nygren P, Teutsch S M, Allan J D. «Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review». *JAMA.* 2002 Aug 21;288(7):872-81.
60. Nuñez R , Cortes S; Gutierrez-Gonzalez L M; Kireev R; Vara E, Ortega L; Rancan L , Caballero Peregrin P ; Tresguerres J A F, Oxidative Stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors. *Reproductive BioMedicine Online* 2015 RBMO-D-14-00662R3.
61. Oyawoye, O., Abdel Gadir, A., Garner A., Constantnovici, N., Perrett, C. and Hardiman, P. (2003) Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. *Hum Reprod* 18:2270–2274.
62. Palacios S, Jurado AR, Menendez C, «Menopausia» en E Aguilar, J Devesa. B Moreno Y J A F. Tresguerres , *Endocrinología básica y clínica.* Editorial Síntesis. Madrid 2000 pp 865- 909.
63. Paredes S D, Rancan I, Kireev R, Gonzalez A, Louzao P, Gonzalez P, Rodriguez-Bobada C, Garcia C, Vara E, and. Tresguerres JAF Melatonin Counteracts at a Transcriptional Level the Inflammatory and Apoptotic Response Secondary to Ischemic Brain Injury Induced by Middle Cerebral Artery Blockade in Aging Rats *BioResearch Open Access* Volume 4: 407-16, 2015 DOI: 10.1089/biores.2015.0032.
64. Paszkowski T, Traub AI, Robinson S Y and McMaster D (1995) Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clin Chim Acta* 236,173–180.
65. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev.* 2002 Feb; 23(1): 90-119.
66. Quiles J L, Ochoa J J, Huertas J R, Mataix J. Aspectos mitocondriales del envejecimiento. Papel de la grasa de la dieta y el estrés oxidativo. *Endocrinología y nutrición* 2004; 51: 107-120.
67. Reiter R J. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Progress in Neurobiology* 1998; 56: 359-384.
68. Reiter, R J, D X Tan, S Burkhardt, 2002, Reactive oxygen and nitrogen species and cellular and organismal decline: amelioration with melatonin: *Mech. Ageing Dev.*, v. 123, pp. 1007-1019.
69. Rodrigues P, D Limback, LK Mc Ginnis, CE Plancha DF Albertini Oogenesis: Prospects and challenges for the future *J Cell Physiol* 216: 355-365 (2008).
70. Rossouw J E *et al.* Risks and benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-333.
71. Ruan X, Seeger H , Mueck AO Breast cancer risk during hormone therapy: Experimental vs clinical data *Minerva Endocrinologica* (2012), 37: 59-75
72. Sastre J, Pallardo F V, Viña J: Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 2000; 45: 427-435.
73. Shacter, E. (2000) Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 32:307–326.

74. Shigenaga M K, Hagen T M, Ames B N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91:10771-10778.
75. Silvestris E, D'Oronzos S, Cafforio P, D'Amato G, Loverro G Perspective in infertility the ovarian stem cells *J Ovarian Res* 2015.
76. Semmens J P, Wagner G. «Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women.» *JAMA* 248: 445,1982.
77. Schmidt J W, Wollner D, Curcio J, Riedlinger J, Kim Ls. «Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities». *Gynecol Endocrinol*. 2006 22(10):546-77.
78. Smith P. «Estrogens and the urogenital tract. Studies on steroid hormone receptors and a clinical study on a new estradiol-releasing vaginal ring.» *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 157 1:26 ,1993
79. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Kumakura H, Takayama Y, Sakamaki T, Kurabayashi M. «Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women». *Hypertens Res*. 2005 Jul;28(7):579-84.
80. Stevenson J C Type and route of estrogen administration. *Climacteric* 2009,12: 86-90.
81. Thomas F H, Walters K A, Telfer E E. How to make a good oocyte: an update on in-vitro models to study follicle regulation. *Hum Reprod Update* 2003;9:541.
82. Tresguerres J A F, Tresguerres Centeno AF, Salamé F, 2000, Reproducción II: Eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, in Tresguerres JAF, Aguilar Benítez de Lugo E, Devesa Múgica J, and Moreno Esteban B (eds), *Tratado de endocrinología básica y clínica: Madrid, Editorial Síntesis*, pp. 621-653.
83. Tresguerres, J A F, Tresguerres AF, Ariznavarreta C» *Envejecimiento del Sistema Endocrino» Rev Geriatria y Gerontologia En prensa* 2006.
84. Tresguerres, J A F «Mecanismo de acción de los esteroides» en Péptidos reguladores gastrointestinales y recepción y transducción de señales generales por hormonas polipeptídicas tiroideas y esteroideas. (Blazquez, E., Tamarit, J, eds). *Fundación Ramón Areces, Madrid, 1992*, pp. 635-646.
85. Tresguerres, J A F, Tresguerres-Centeno, A., y Salamé, F. «Eje hipotálamo hipofísico ovárico» en *Tratado de Endocrinología, básica y clínica* (Tresguerres, JAF, ed) Editorial Síntesis Madrid, 2000, pp. 621-654.
86. Tresguerres J A F, Tresguerres AF y Ariznavarreta C *Estrógenos amigos o enemigos Anales de la Real Academia Nacional de Medicina CCXXIV: 131-155 (2007)*.
87. Tresguerres Jesus A F «Menopausia» *Fisiopatología Consejo General de Colegios Farmaceuticos Madrid* 2008.
88. Vanhoutte P M. «Endothelium-derived relaxing and contracting factors.» *Adv Nephrol*, 19:3,1990.
89. Van Remmen H, Richardson A: Oxidative damage to mitochondria and aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 957-968.
90. Villeda S A, Plambeck K E, Middeldorp J, Castellano J M, Mosher K I, Luo J, *et al*. Young blood reverses age-related impairments in cognitive function and synaptic plasticity in mice. *Nat Med*. 2014;20:659-63. doi: 10.1038/nm.3569.

91. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement therapy on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med.* 1991;325:1196-1204.35.
92. Wang J J, Ge L, Liu JC, Klinger FG, Felici MD, Hen WS Complete in vitro oogenesis: Retrospects and prospects *Cell death and differentiation* 24: 1845-52 (2017).
93. When X, Li D, Tozer A J, Docherty S M, Iles R K. Estradiol, progesterone, testos-terone profiles in human follicular fluid and cultured granulosa cells from luteinized pre-ovulatory follicles. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:117.
94. Wei J H, Yuan X Y, Zhang J M, Wei J Q Caspase activity and oxidative stress of granulosa cells are associated with the viability and developmental potential of vitrified immature oocytes *Eur :J Obst Gynecol Reproductive Biol* 198: 22-26 (2016).
95. Wiklund I, Karlberg J, Mattsson LA. «Quality of life of postmenopausal women on a regimen of transdermal estradiol therapy: a double-blind placebo-controlled study.» *Am J Obstet Gynecol*, 168: 824, 1993.
96. Xiao G Y, Liu I H, Cheng C C, Chang C C Lee Y H, Cheng W T, Wu S C ,Amniotic Fluid Stem Cells Prevent Follicle Atresia and Rescue Fertility of Mice with Premature Ovarian Failure Induced by Chemotherapy *Plos one* (2014) 9: e 106538. Doi 10.1371.

PRESENTACIÓN DEL LIBRO:

«PATOLOGÍA DE CABEZA Y CUELLO», 2ª EDICIÓN

Por el Ilmo. Sr. D. ANTONIO CARDESA GARCÍA

Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Cataluña

Resumen

La segunda edición de este libro contiene una amplia descripción de la patología de la región de cabeza y cuello, concentrándose especialmente en aquellas entidades que son exclusivas y/o predominantes de este singular territorio. La nueva edición mantiene los diez capítulos iniciales, todos ellos ampliados y actualizados, incorporando siete nuevos capítulos, así como un índice de entidades mucho más detallado. El número previo de páginas e ilustraciones se ha incrementado considerablemente de 316 a 853 páginas y de 320 a 851 ilustraciones. Lesiones ausentes en la primera edición han sido incorporadas, así como una amplia serie de nuevas entidades. Especial atención se ha prestado a la correlación de patología con epidemiología, clínica, patogénesis y genética molecular. También se ha proporcionado información pertinente sobre diagnóstico diferencial, estadiaje, pronóstico y tratamiento. El elenco de autores incluye a grandes expertos en este campo, entre ellos miembros destacados del grupo de trabajo en patología de cabeza y cuello de la Sociedad Europea de Patología.

Abstract

The second edition of this book provides a comprehensive description of the pathology of the head and neck region, concentrating especially on those pathologic entities that are unique to or characteristic of the head and neck. This new edition retains the ten initial chapters all updated and improved, and additionally contains seven entirely new chapters and a more detailed subject index. The previous number of pages and illustrations has been substantially increased from 316 to 853 pages and from 320 to 851 illustrations. Several lesions absent in the first edition have been included, as well as new entities. Throughout, attention is paid to correlation of pathology with epidemiology, clinical features, pathogenesis, and molecular genetics. Differential diagnosis is addressed, and information is also provided on staging, prognosis, and

therapy. The authors include foremost experts in the field, some of whom are senior members of the Working Group on Head and Neck Pathology of the European Society of Pathology.

INTRODUCCIÓN

Convencionalmente la patología de cabeza y cuello comprende un peculiar territorio anatómico que exceptúa el encéfalo, extendiéndose proximalmente desde los senos frontales, orbitas, techo de los senos esfenoidales y clivus hasta alcanzar distalmente los bordes superiores del manubrio esternal, clavículas y primeras costillas. Esta singular región alberga la sede de órganos con complejas estructuras vitales, donde convergen y cruzan las vías respiratorias altas con el tracto digestivo superior.

CONTENIDOS

La segunda edición ofrece con mayor detalle la patología de esta intrincada parte del cuerpo, ampliando y poniendo al día los diez capítulos de la versión inicial. Además incorpora siete capítulos enteramente nuevos que expanden el conocimiento a órganos, sistemas y técnicas no considerados previamente, así como también a enfermedades multifocales y sistémicas que, aunque teniendo su foco principal en otros territorios, presentan rasgos distintivos cuando afectan a la zona de cabeza y cuello. El índice de entidades es mucho más detallado.

De los diecisiete capítulos de esta nueva edición, el primero se ocupa del espectro de las lesiones precursoras y neoplásicas del epitelio escamoso. Se continúa con capítulos dedicados a fosas nasales y senos paranasales, cavidad oral, esqueleto maxilofacial y diente, glándulas salivares, nasofaringe y orofaringe, laringe e hipofaringe, oído y hueso temporal, cuello y su disección, ojo y anejos oculares, neoplasias neuroendocrinas, tumores de partes blandas, lesiones linfoides, tiroides y paratiroides, tumores cutáneos, así como citología. El capítulo final abarca examen macroscópico, disección, evaluación, estadiaje e informe diagnóstico.

Desde la publicación de la primera edición, en 2006, se ha producido un notable desarrollo tecnológico que a su vez ha permitido un importante progreso en el conocimiento de las distintas vertientes de las enfermedades. Por ello se ha prestado especial atención a actualizar las

correlaciones de la moderna patología con la epidemiología, clínica, patogénesis, biomarcadores y genética molecular. Adicionalmente se ha incluido información novedosa sobre los avances en diagnóstico diferencial, estadiaje, pronóstico y tratamiento. También se han incorporado nuevas entidades y otras no consideradas en la edición previa. El número de páginas y de ilustraciones de la edición inicial se ha incrementado considerablemente en esta segunda edición, de 316 a 853 páginas y de 320 a 851 ilustraciones.

Los cuarenta y cinco autores que han contribuido a esta obra son expertos internacionales y miembros destacados o invitados del Grupo de Trabajo en Patología de Cabeza y Cuello de la Sociedad Europea de Patología.

REFERENCIAS:

- Cardesa A, Slootweg PJ (Editors). Pathology of the Head and Neck. Springer 2006.
- Cardesa A, Mentzel Th, Rudolf P, Slootweg PJ (Bandherausgeber). Pathologie Kopf-Hals-Region, Weichgewebstumoren, Haut. Herausgegeben von G Klöppel, HH Kreipe, W Remmele. Begründet von W Remmele. 3 Auflage. Springer 2009.
- Cardesa A, Slootweg PJ, Gale N, Franchi A (Editors). Pathology of the Head and Neck, 2nd Ed. Springer 2016.

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA DEL CURSO ACADÉMICO

DÍA 5 DE DICIEMBRE DE 2017

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

En la que intervino sobre:

**CRISPR, DE SALVAGUARDA BACTERIANO
A REDATOR GENÉTICO**

El Prof. FRANCISCO MARTÍNEZ MOJICA

Entrega de Medalla de Honor de la Real Academia
Nacional de Medicina



Entrega de Medalla de Honor al Prof. Martínez Mojica.



De izquierda a derecha: Prof. Vicente Calatayud Maldonado (Tesorero), Prof. Joaquín Poch Broto (Presidente), Prof. Roberto Medina (Academia de Medicina de México), Prof. José Miguel García Sagredo (Académico de Número), esposa del Prof. Martínez Mojica, Prof. Francisco Martínez Mojica, Prof. Eduardo Díaz-Rubio (Vicepresidente), Prof. Jesús A. Fernández-Tresguerres (Académico de Número) y Prof. Luis Pablo Rodríguez (Secretario General).

LAUDATIO DEL PROF. FRANCISCO MARTÍNEZ MOJICA

Por el Excmo. Sr. D. José Miguel GARCÍA SAGREDO

Académico de Número

Con la venia,

Exmo. Sr. Presidente de la RANM de España, Exmos. Señoras y señores académicos, señoras y señores.

Para mí es un honor y a la vez un placer haber sido designado para hacer la laudatio del Profesor Francisco Martínez Mojica.

Hoy la RANM reconoce la importancia del descubrimiento del Profesor Francisco Martínez Mojica y el impacto que el sistema CRISPR/Cas9 tiene sobre la medicina del siglo XXI.

Esto no hubiera sido posible sin dos características principales del Profesor Francisco Martínez Mojica: la observación y la persistencia. Ambas características que desarrollaré a lo largo de esta laudatio describiendo la persona y su trabajo.

Como dice Emiliano Bruner «La ciencia es un capricho obsesivo de la curiosidad. El duende del conocimiento calienta y hasta quema al que lo tiene dentro». William Osler decía que «No hay arte más difícil de adquirir que el arte de la observación», y aquí homenajeamos a un observador ante todo. William Osler añadía que para algunos hombres es realmente difícil registrar una observación en lenguaje breve y sencillo, que no es el caso de la persona que hoy homenajeamos.

Pero antes de realizar la semblanza del Profesor Martínez Mojica, permítanme que diga unas palabras sobre la importancia de su descubrimiento para la Medicina del siglo XXI. Desde los albores de este siglo o, para enfatizar más, desde el cambio de milenio, las ciencias ómicas, genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica han posibilitado el fenómeno de la medicina de precisión. Este sin duda es el hito de

la medicina de comienzos de este milenio y que está en sus inicios de aplicación. En esta medicina de precisión siguen clasificándose los factores de riesgo de una enfermedad en prevenibles y modificables, como los factores ambientales, estilo de vida, etc, y los factores inamovibles, los genéticos, que son precisamente los que considera la medicina de precisión para su personalización. Pues bien, el gran descubrimiento de Francis Mojica y el posterior desarrollo del CRISPR/Cas9 nos dice que los factores o características genéticas ya no serán factores inamovibles, que se podrán modificar en beneficio de la salud humana. Esto es lo que posibilita las técnicas de edición genómica mediante CRISPR/Cas9 vulgarmente conocido como el corta-pega genético.

Todo esto comienza en 2003. La realización de su tesis doctoral es clave. En agosto de 2003 observando algunos cultivos procedentes de las salinas de Santa Pola, Mojica comprendió que las bacterias utilizaban el método que ha despertado todo esto para inmunizarse frente a virus. Pero no fue hasta 2012 cuando se dio el paso clave para convertir su descubrimiento en una herramienta molecular útil en el laboratorio. De todos es conocido como Emmanuelle Charpentier en la Universidad de Umeå y Jennifer Doudna, en la Universidad de California en Berkeley, publicaron un artículo en la revista *Science* en el que se demostraba cómo convertir esa maquinaria natural en una herramienta de edición «programable» del ADN.

Comencemos por el principio, Juan Francisco Martínez Mojica, Francis Mojica como firma sus trabajos y le gusta que le llamen, nació en Elche en 1963, donde sigue viviendo, y es Profesor Titular en el Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología de la Universidad de Alicante. Es el hermano menor y único varón de 4 hermanos. Su padre era el propietario de una empresa familiar de calzado donde trabajaba toda la familia, incluidas sus hermanas y donde probablemente hubiera trabajado él a no ser por su maestro, figura no suficientemente reivindicada y hoy casi olvidada, quien les dijo a sus padres que «su hijo valía para estudiar». Era un niño que le gustaba jugar solo y cuidar de los animales de la granja familiar. Ahí empezó a forjar su afición por la biología, capturaba pájaros, insectos, pequeños vertebrados, tenía gusanos de seda y pasaba horas observándolos. No obstante, su sueño de niño era ser piloto de aviación.

Dado que fue el único de la familia que pudo estudiar, lo tomó con mucha responsabilidad y dice «A partir de ahí me sentí obligado a cumplir con las esperanzas y expectativas que habían puesto mis padres en mí, apostaron por tan solo uno de sus cuatro hijos; yo no les podía fa-

llar». En la época del instituto decidió estudiar biología y allí conoció a la que es su esposa, Angeles.

Inició el estudio de Biología en La Universidad de Murcia para acabar el segundo ciclo en la de Valencia por la mayor oferta de asignaturas. Finalizando la licenciatura le surgió una oportunidad de trabajo en Elche; estaban montando una empresa para producir caviar de caracol. Tras una entrevista le admitieron: «podrás empezar en cuanto tengas el título». Pero a los pocos días la nave se quemó, y la oportunidad se esfumó. Está claro que el destino le llevaba a Francis Mojica por otros derroteros.

Entonces decidió ir a la universidad para iniciar una carrera investigadora, primero probó en inmunología que descartó por falta de posibilidades de financiar el doctorado, algo que sí consiguió en microbiología donde podían pagarle durante unos meses gracias a un contrato que tenían con la Diputación de Alicante para analizar la calidad microbiológica de las aguas de las playas de la provincia. El tema de su tesis doctoral, aquí empieza todo, fue sobre la biología molecular del género *Haloferax*, unos microorganismos halófilos extremos, haloarqueas, habitantes de salinas solares y sus mecanismos de adaptación a elevadas salinidades. Tras una corta estancia en el laboratorio del Profesor Patrick Forterre en la Universidad del Sur de París gracias a una beca EMBO, donde aprendió técnicas de análisis de ADN, al final de la tesis encontró las regiones que posteriormente denominaría CRISPR.

Tras finalizar la tesis en 1993 con premio extraordinario de doctorado, realiza una estancia en la Universidad de Utah y vuelve a Alicante con un contrato de investigación, consiguiendo al poco tiempo la plaza de profesor titular interino. Tras otra estancia en Oxford, regresa definitivamente en 1997 a Alicante donde pudo seguir estudiando y analizando las secuencias CRISPR que había descubierto, con muchas dificultades ya que la creación de la Universidad Miguel Hernandez obligó trasladarse al nuevo campus de la Universidad de Alicante en la que no había laboratorios.

Antes dije que destacaba en la personalidad del Prof. Mojica la de ser un gran observador, la otra cualidad es la de ser persistente. Mojica había descubierto una nueva familia de secuencias repetidas que inicialmente denominó Short Regularly Spaced Repeats (SRSR) y que más tarde renombró personalmente con el acrónimo CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats).

En 2003, gracias a su persistencia consiguió reunir datos suficientes para desvelar que las CRISPR, y las proteínas Cas asociadas, constituyen

un sistema de inmunidad adquirida en las bacterias. Mojica comprendió que las bacterias utilizaban ese método para inmunizarse. De algún modo, la bacteria «se vacunaba» frente al virus. «Aquél fue el momento más feliz de mi vida científica con mucha diferencia», asegura, «la recompensa de muchos años intentando averiguar sin ningún tipo de pista qué podía ser aquello. Entonces vi claramente que era un sistema inmunológico de las bacterias». El trabajo que escribió con el título «DNA repeats as constituents of a prokaryotic immune system» fue rechazado por varias revistas de gran impacto. Esto desanima a cualquier joven investigador, pero ya dije que una de las cualidades de Francis Mojica es la de ser persistente, rayando la resiliencia, con lo que finalmente en 2005 logró que se publicara su descubrimiento en *Journal of Molecular Evolution* con el título «Intervening Sequences of Regularly Spaced Prokaryotic Repeats Derive from Foreign Genetic Elements».

Después, la historia es ya conocida. En 2012 se dio el paso clave para convertir este descubrimiento en una herramienta molecular útil en el laboratorio, cuando un equipo de investigadores dirigido por las doctoras Charpentier y Doudna, publicó un artículo en la revista *Science* en el que se demostraba cómo convertir esa maquinaria natural en una herramienta de edición «programable» que servía para cortar cualquier cadena de ADN *in vitro*. CRISPR/Cas9 es considerada la herramienta de edición de genomas más eficaz, específica y asequible de las disponibles, aplicable a cualquier organismo, desde bacterias hasta humanos, con múltiples aplicaciones como la de modificar bacterias resistentes, facilitar la creación de plantas y animales transgénicos incluidos modelos animales de enfermedades humanas y animales avatares de un enfermo concreto en los que ensayar nuevas terapias, editar células humanas *ex vivo* para terapia celular y, por último, posibilitar la edición *in vivo* en humanos.

Gregorio Marañón decía: «La verdadera grandeza de la ciencia acaba valorándose por su utilidad». Pues bien, la repercusión del sistema CRISPR/Ca9 es inmensa. A modo de ejemplo, en una entrevista para el Diario ABC el 23/09/2016, Nuria Ramirez de Castro le dice «Unos estudiantes me han contado que están desarrollando un kit para que pueda utilizarlo cualquiera y democratizar el sistema de CRISPR. Da miedo, ¿no?» Francis Mojica responde «Eso les decía yo, que a ver si ahora por Navidad los niños iban a recibir, en lugar de un juego para aprender a ser científicos, un kit para modificar a su mascota, para ponerle rayas al ratón o al conejo. Da miedo, sí. Es una herramienta muy potente que ya

sirve para mucho más que para cortar y pegar genes. Se puede utilizar para transportar otras proteínas a la zona deseada del genoma, editar genes, matar bacterias, cortar... El "corta-pega" se ha quedado anticuado, no son solo unas tijeras, es una navaja suiza».

Para terminar de redondear la personalidad del personaje vayan dos pinceladas: Una, la persona tranquila y afable, Francis Mojica dice: «Mi mayor afición es pasear por el bosque, junto a un buen río de aguas limpias; es donde más feliz me encuentro. Mi otra gran afición es cocinar, disfrutar de una buena comida y un buen vino en buena compañía, sin prisas, y si se tercia, una siesta, por qué no». En él se cumple lo que decía el matemático y astrónomo inglés John Herschel: «Una mente que se ha embebido alguna vez del gusto por la investigación científica, y ha aprendido el hábito de aplicar fácilmente sus principios a las cosas que ocurren, tiene dentro de sí mismo una fuente inagotable de contemplación pura y emocionante».

La otra pincelada: Francis Mojica es una persona sencilla y modesta, dice que no le gustan los halagos que le incomodan mucho sobre todo cuando intentan situarle por encima de alguien. Pero su descubrimiento le ha llevado a recoger numerosas distinciones y premios, sobre todo en los dos últimos años. Desde 2016 ha recibido 21 distinciones y premios de las que me gustaría citar:

Distinción de la Generalitat Valenciana al Mérito Científico. 2016.

Premio «Rey Jaime I» de Investigación Básica. 2016.

Medalla de Honor de la Sociedad Española de Microbiología. 2017.

PLuS Alliance Prize for Global Innovation. De la Arizona State University, King's College London y Universidd de Nueva Gales del sur en Sydney. 2017.

Doctor honoris causa por la Universidad Politécnica de Valencia. 2017.

Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana. 2017.

Académico de Honor de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. 2017.

También ha recibido este año el Premio Fundación Lilly de Investigación Biomédica.

Quiero destacar que la Sociedad Española de Genética el 18 de octubre de 2017 resolvió conceder el Premio Nacional de Genética modalidad

básica por los méritos acreditados sobre su descubrimiento del sistema CRISPR. El Jurado reconoce asimismo que el sistema CRISPR constituye una revolución en la biología por su gran potencial como herramienta de edición genómica.

Este mismo año, la Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de Biomedicina concedió el Premio Fronteras del Conocimiento a Emmanuelle Charpentier, Jennifer Doudna y Francisco Martínez Mojica por su contribución a «la revolución biológica creada por las técnicas CRISPR/Cas 9». El jurado, integrado por ocho expertos europeos y estadounidenses, ha subrayado en particular la visión y perseverancia del español Francisco Martínez Mojica a la hora de investigar un problema biológico al que inicialmente nadie prestaba atención, y que ha acabado generando una técnica revolucionaria.

Por último, quiero destacar uno de los premios de mayor prestigio, el Premio Albany en Medicina e Investigación Médica. El premio Albany se creó para proporcionar un reconocimiento internacional a un médico o investigador biomédico, o a un grupo que hayan hecho una contribución extraordinaria para mejorar la salud o que hayan hecho una innovación en la investigación biomédica con beneficios traslacionales que mejoren el tratamiento de los pacientes. En la ceremonia, que tuvo lugar en la localidad neoyorquina de Albany este año, se hizo entrega del premio a Francis Mojica junto a la francesa Emmanuelle Charpentier, la estadounidense Jennifer Doudna, el argentino Luciano Marrafinni y el chino Feng Zhang. Los cinco fueron reconocidos con el premio Albany por su progreso en la CRISPR/Cas9, que permite eliminar y reemplazar secciones de ADN en las células de cualquier organismo, incluido el humano.

Vincent Verdile, decano de la Albany Medical College y miembro del Comité de Selección del Premio Albany dijo: «Rara vez un descubrimiento reciente ha transformado un campo de investigación completo como lo ha hecho la investigación biológica CRISPR». El Albany Centre en su misiva sobre Mojica subrayó «Su contribución fundamental al conocimiento de los componentes de las bacterias durante más de dos décadas le convierten en un investigador líder en la materia».

El premio Albany es uno de los mayores premios en medicina y ciencia en los Estados Unidos. Tres ganadores del Premio Nobel han estado entre las filas de los investigadores honrados. En total, 30 investigadores de renombre mundial han sido receptores de este premio, simplemente refiriéndome al campo de la Genética, otros galardonados han sido Peter



Prof. Martínez Mojica (derecha) junto al Prof. García Sagredo (izquierda).

Nowell, Janet Rowley, Eric lander, Arnold Levine, Alexander Varshavsky, Shinya Yamanaka y Francis Collins

Miguel de Unamuno decía que «Es detestable esa avaricia espiritual que tienen los que, sabiendo algo, no procuran la transmisión de esos conocimientos». No es el caso de Francis Mojica, éste es el hombre que ya estuvo en esta sala el 26 de enero pasado participando como ponente en la sesión que organicé sobre edición genómica y que hoy dictará la lección en la solemne sesión de clausura del curso académico 2017. Este es el hombre que no se cansa de explicar lo que ha descubierto. Este es el hombre que hoy la RANME reconoce por sus contribuciones a la Medicina concediéndole la Medalla de Honor.

He dicho.

SUMARIO

Páginas

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 9 DE MAYO DE 2017

- «El efecto placebo», por el Excmo. Sr. D. Francisco José Rubia Vila 337
- «La historia clínica ¿Espacio de encuentro o fuente de conflicto?», por la Excmo. Sra. D.^a María Castellano Arroyo 349

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 16 DE MAYO DE 2017

- «Aportación de la histología a la medicina clínica», por el Excmo. Sr. D. Antonio Campos Muñoz 367

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 23 DE MAYO DE 2017

- «Justo Covalada Ortega (1908-1964): un eximio microbiólogo español», por el Excmo. Sr. D. Gonzalo Piédrola Ángulo 377
- «Interacción entre factores ambientales y características de los microorganismos patógenos», Por la Excmo. Sra. D.^a María del Carmen Maroto Vela 389

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 30 DE MAYO DE 2017

- «Linfomas poco comunes», por el Ilmo. Sr. D. José María Fernández-Rañada de la Gándara 399

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 3 DE OCTUBRE DE 2017

- «La violencia de género entendida como el síndrome de Otelo», por el Excmo. Sr. D. Francisco Alonso Fernández 419
- «La otra frontera de la psiquiatría», por el Prof. Héctor Pérez-Rincón 431

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 10 DE OCTUBRE DE 2017

- «Cirugía mínimamente invasiva y Glaucoma», por el Excmo. Sr. D. Julián García Sánchez 449
- «Oftalmología en el Museo del Prado», por el Prof. Enrique Santos Bueso 459

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 17 DE OCTUBRE DE 2017

- «Hipometabolismo cerebral de glucosa y resistencia central a la acción de la insulina en ratones transgénicos con tautopatía», por el Excmo. Sr. D. Enrique Blázquez Fernández. Coautores: Esther Velázquez, Verónica Hurtado-Carneiro, Yannick Le Baut-Ayuso y Juan Miguel Ruiz-Albusac 471
- «Integrando las ómicas y su contextos en cáncer: Tsisunómica», por el Excmo. Sr. D. Santiago Ramón y Cajal Agüeras 483

SOLEMNE SESIÓN DE ENTREGA DE MEDALLA DE HONOR.

— DÍA 24 DE OCTUBRE DE 2017

- Laudatio por el Excmo. Sr. D. José Antonio Clavero Núñez..... 499
- «Situación de la responsabilidad civil profesional de los médicos en España», discurso para la entrega de Medalla de Honor a el Dr. D. Diego Murillo Carrasco 505

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 31 DE OCTUBRE DE 2017

- «Adherencia al tratamiento en la diabetes de tipo 2: ¿se puede mejorar?», por el Excmo. Sr. D. José Manuel Ribera Casado..... 525
- «Hidatidosis pulmonar y mioepicárdica. Similitudes y discordancias», por el Excmo. Sr. D. Gabriel Téllez de Peralta 543

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 7 DE NOVIEMBRE DE 2017

- «Distrito único sanitario europeo. sostenibilidad del sistema. Humanismo activo», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Alarcó Hernández..... 565

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 14 DE NOVIEMBRE DE 2017

- «Embolismo pulmonar agudo», por el Excmo. Sr. D. José Ramón de Berrazueta Fernández 571

SESIÓN CIENTÍFICA.—DÍA 28 DE NOVIEMBRE DE 2017

- «Menopausia: Nuevos conocimientos y derivaciones terapéuticas», por el Excmo. Sr. D. Jesús A. Fernández-Tresguerres Hernández..... 603
- «Presentación del libro: *Patología de cabeza y cuello*, 2ª edición», por el Ilmo. Sr. D. Antonio Cardesa García..... 629

SOLEMNE SESIÓN DE CLAUSURA

DEL CURSO ACADÉMICO.—DÍA 5 DE DICIEMBRE DE 2017

- «Crispr, de salvaguarda bacteriano a redator genético», en la que intervino El Prof. Francisco Martínez Mojica..... 635



c/ Arrieta, 12
28013 Madrid
www.ranm.es