

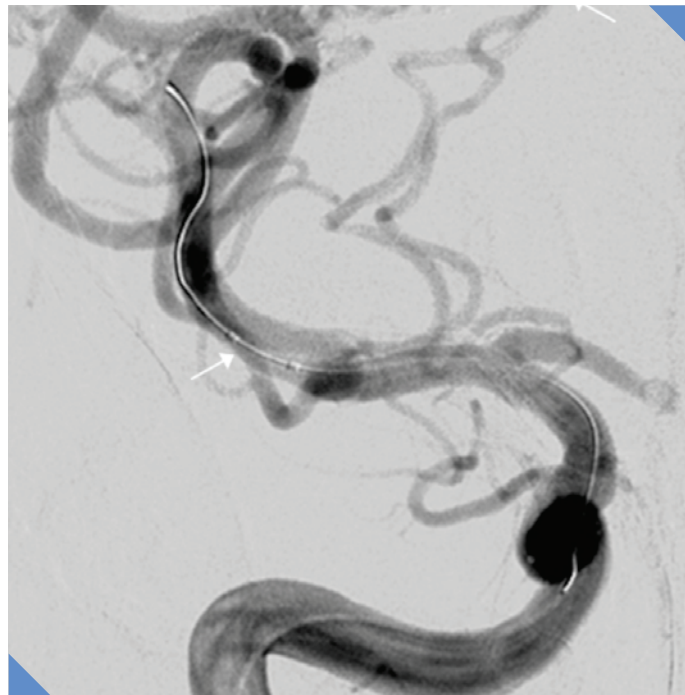
MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

La gestión de los hospitales públicos, hoy
En el centenario de la publicación de *Allgemeine Psychopathologie*, de Karl T. Jaspers

¿Es factible la curación de las grandes malformaciones vasculares cerebrales?
Cefaleas primarias y terapias manuales. Referencias bibliográficas
Caso clínicopatológico: varón con miocardiopatía e insuficiencia cardiaca rápidamente progresiva

Cáncer de colon: nuevos hallazgos moleculares y posible importancia clínica
Predicción de los patrones de propagación de enfermedades de contacto con ordenadores



Medicina Balear, òrgan de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, va aparèixer el 1986 amb l'objectiu de donar curs a les inquietuds científiques i fomentar l'esperit d'investigació dels professionals de la sanitat balear i amb la pretensió suplementària de projectar en la societat temes d'interès sanitari.

Medicina Balear publica en català, castellà o anglès treballs originals, articles de revisió, cartes al director i altres escrits d'interès relacionats amb les ciències de la salut i presta particular atenció als treballs que tinguin per àmbit les Illes Balears i altres territoris de la conca mediterrània occidental. La revista sotmet els manuscrits a la revisió anònima per al menys dos experts externs (peer review).



El material científic publicat a **Medicina Balear** resta protegit per drets d'autor. **Medicina Balear** no és responsable de la informació i opinions dels autors.

Aquesta obra -llevat que s'indiqui el contrari en el text, en les fotografies o en altres il·lustracions- és subjecta a la llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 Espanya de Creative Commons; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/>. Així, doncs, s'autoritza al públic en general a reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada.

Medicina Balear es troba incorporada a la Biblioteca Digital de les Illes Balears, de la Universitat de les Illes Balears, i està inclosa en les bases de dades següents: Latindex (catàleg), Dialnet, Índice Médico Español, DOAJ, Imbiomed



IME Índice Médico Español



Dialnet

latindex

DOAJ

DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

IMBIOMED



EDITA

Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears



www.ramib.org

Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca Tel. 971 72 12 30 Email: info@ramib.org
Pàgina web: <http://www.ramib.org>

Dipòsit Legal: PM 486 - 95

eISSN: 2255 - 0569

Disseny i maquetació

Intelagencia Publicitat - www.intelagencia.es - intelagencia@intelagencia.es

MEDICINA · BALEAR

Publicació quadrimestral de ciències de la salut de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

Director Macià Tomàs Salvà,
Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (RAMIB)

CONSELL EDITORIAL

Subdirector	Arturo López González, <i>RAMIB</i>
Secretari de la publicació	Joan March Noguera, <i>RAMIB</i>
Editor científic	Marta Couce Matovelle, <i>RAMIB</i>
Assessors editorials	José A. Guijarro Pastor, <i>AEMET</i> · Jaume Rosselló Mir, <i>UIB</i>
Redactor en cap	J. L. Olea Vallejo, <i>RAMIB</i>
Vocals	Antoni Aguiló Pons, <i>Universitat de les Illes Balears</i> · Bartolomé Burguera González, <i>IUNICS</i> · Amador Calafat Far, <i>Socidrogalcohol</i> · Valentín Esteban Buedo, <i>Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana</i> · Carmen González Bosch, <i>Universitat de València</i> · Miguel A. Limon Pons, <i>Institut Menorquí d'Estudis</i> · Virgili Páez Cervi, <i>Bibliosalut</i> · Lucio Pallarés Ferreres, <i>Hospital Son Espases, Ibsalut</i> · Ignacio Ricci Cabello, <i>University of Oxford</i> · Guillermo Sáez Tormo, <i>Universitat de València</i> · Ferran Tolosa Cabani, <i>RAMIB</i> · Ma Teófila Vicente Herrero, <i>IUNICS</i>

CONSELL CIÈNTIFIC

M^a José Anadón Baselga (*Universidad Complutense de Madrid*), Miquel Capó Martí (*Universidad Complutense de Madrid*), Antonio Coca Payeras (*Universitat de Barcelona*), Leopoldo Forner Navarro (*Universitat de València*), Alexandre García-Mas, (*Universitat de les Illes Balears*), Antoni Gelabert Mas (*Universitat Autònoma de Barcelona*), Federico Hawkins Carranza (*Universidad Complutense de Madrid*), Gabriel Martí Amengual (*Universitat de Barcelona*), Rosa Pulgar Encinas (*Universidad de Granada*), Ciril Rozman (*Universitat de Barcelona*).

Amb la col·laboració de



Govern de les Illes Balears

Conselleria de Presidència

www.medicinabaleaar.org



www.ramib.org

Junta Directiva de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears

President	Bartolomé Anguera Sansó
Vicepresident	Macià Tomàs Salvà
Secretari General	Pere Riutord Sbert
Vicesecretari	Josep F. Forteza Albertí
Tresorer	Juana M ^a Sureda Trujillo
Bibliotecari	Ferran Tolosa Cabani

Acadèmics d'honor

2003 -	Excm. Sr. Santiago Grisolia García, Premi Príncep d'Astúries
2007 -	Excm. Sr. Ciril Rozman, Premi Jaime I

Acadèmics numeraris

M.I. Sr. Miguel Munar Qués
M.I. Sra. Juana Ma Román Piñana
M.I. Sr. José Tomás Monserrat
M.I. Sr. Guillermo Mateu Mateu
M.I. Sr. Arnaldo Casellas Bernat
M.I. Sr. José Miró Nicolau
Excm. Sr. Bartolomé Anguera Sansó
M.I. Sr. Bartolomé Nadal Moncadas
M.I. Sr. Alfonso Ballesteros Fernández
M.I. Sr. Francesc Bujosa Homar
M.I. Sr. Ferran Tolosa Cabani
M.I. Sr. Macià Tomàs Salvà
M.I. Sr. Alvaro Agustí García-Navarro
M.I. Sra. Juana Ma Sureda Trujillo
M.I. Sr. Juan Buades Reinés
M.I. Sr. José L. Olea Vallejo
M.I. Sr. Pere Riutord Sbert
M.I. Sr. Joan Besalduch Vidal
M.I. Sr. Fèlix Grases Freixedas
M.I. Sr. Antonio Cañellas Trobat
M.I. Sra. Marta Couce Matovelle
M.I. Sr. Josep F. Forteza Albertí
M.I. Sr. Jordi Ibáñez Juvé
M.I. Sr. Joan March Noguera
M.I. Sr. A. Arturo López González

Protectors de la Reial Acadèmia

Conselleria de Salut i Consum del Govern de les Illes Balears
Banca March
Col·legi de Metges de les Illes Balears
ASISA

Benefactors de la Reial Acadèmia

D. Manuel Cifré Ramos
Consell de Mallorca

Patrocinadors de la Reial Acadèmia

Clinica Rotger
Fundación MAPFRE
Médicos Rosselló
TIRME
USP. Clínica Palmaplanas

MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org

SUMARI

EDITORIALS

La gestión de los hospitales públicos, hoy _____ 9-10

Adolfo Marqués Bravo

En el centenario de la publicación de *Allgemeine Psychopathologie*,
de Karl T. Jaspers _____ 11-12

José Tomás Monserrat

ORIGINALS

¿Es factible la curación de las grandes malformaciones vasculares cerebrales? ____ 13-20

Gregorio Rodríguez-Boto

Cefaleas primarias y terapias manuales. Referencias bibliográficas _____ 21-27

Gemma Victoria Espí-López

Caso clínico-patológico: varón con miocardiopatía e insuficiencia cardiaca
rápidamente progresiva _____ 29-34

Luisa Martín Fajardo, Bartomeu Colom Oliver, Marta Noris Mora, Manuel del Río Vizoso,
Carles Saus Sarrias, Andrés Grau Sepúlveda

ARTICLES ESPECIALS

Cáncer de colon: nuevos hallazgos moleculares y posible importancia clínica _____ 35-40

Francisca María Santandreu Jaume

Predicción de los patrones de propagación de enfermedades
de contacto con ordenadores _____ 41-47

José J. Ramasco

LLIBRES

Los Premios Nobel de Medicina 1901 – 2012, de Blas Gil Extremera _____ 48

Joan March Noguera

PREMIS

Programa de Premis convocats per al curs 2013 _____ 49-50

Seguro de Automóvil



Porque cuando se queda sin coche, es cuando más ayuda necesita



Y además,

50%

DESCUENTO

Así funcionan nuestras nuevas coberturas exclusivas:

¿Tiene un problema con el coche y necesita que alguien le acerque al taller?

Nosotros lo hacemos

¿No sabe cómo volver a casa después?

Nosotros le llevamos

Y en caso de siniestro total, ¿cómo va a moverse?

Con el coche de sustitución que A.M.A. pondrá a su disposición

Así de fácil y así de claro

Confíe en la experiencia de A.M.A. y disfrute del mejor servicio con total tranquilidad

A.M.A. PALMA DE MALLORCA:
c/ Barón de Pinopar, 10; bajo
971 71 49 82
pmallorca@amaseguros.com

**LA CONFIANZA
ES MUTUAL**



MEDICINA • BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaer.org

CONTENTS

EDITORIALS

Management of public hospitals, today _____ 9-10

Adolfo Marqués Bravo

One Century of *Allgemeine Psychopathologie*, by Karl T. Jaspers _____ 11-12

José Tomás Monserrat

ORIGINAL ARTICLES

Is it feasible a cure of the large brain vascular malformations? _____ 13-20

Gregorio Rodríguez-Boto

Primary headaches and manual therapies use. Bibliographical references _____ 21-27

Gemma Victoria Espí-López

Clinico-pathologic case: male with myocardopathy
and rapidly progressive cardiac failure _____ 29-34

Luisa Martín Fajardo, Bartomeu Colom Oliver, Marta Noris Mora, Manuel del Río Vizoso,
Carles Saus Sarrias, Andrés Grau Sepúlveda

SPECIAL ARTICLES

Colon cancer: new molecular findings and their potential clinical relevance _____ 35-40

Francisca María Santandreu Jaume

Predicting patterns of contact diseases propagation with computers _____ 41-47

José J. Ramasco

BOOKS

Los Premios Nobel de Medicina 1901 – 2012, by Blas Gil Extremera _____ 48

Joan March Noguera

AWARDS

2013 Awards Program. *The Royal Academy of Medicine of the Balearic Islands* _____ 49-50

EDITORIAL

La gestión de los hospitales públicos, hoy

*Management of public hospitals, today***Adolfo Marqués Bravo***Director Provincial del INSALUD (1983-1988)**Subdirector General de hospitales INSALUD (1989-1992)**Director gerente del Servei Balear de Salut (2000-20001)*

Al inicio de la década de los 80, las encuestas del Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) resaltaban las mayores preocupaciones de los españoles: terrorismo; paro; sanidad.

Desde los 90, la Sanidad dejó de ser un problema percibido y pasó a ocupar el puesto 15 en las encuestas. Hoy ha escalado de nuevo hasta el quinto puesto entre las preocupaciones de los españoles, sólo precedida por paro, la situación económica, la clase política y la corrupción.

Durante estos años y sobre todo a partir de la Ley General de Sanidad de 1986 y la mejora de la situación económica, se materializó el Sistema Nacional de Salud (SNS), basado en los principios de universalidad, equidad, financiación pública y actuación preferente con medios propios.

La articulación del Sistema en dos grandes subsistemas: Atención Primaria y Especializada, aunque criticada desde puntos de vista teóricos, se reveló como una de las grandes fortalezas del SNS.

El cambio de roles en las profesiones sanitarias, el papel de la enfermería y sus especialidades, la implantación a nivel estatal del sistema MIR para la formación de especialistas, las gerencias profesionales en hospitales y áreas de salud y el esfuerzo de todos los colectivos, así como las individualidades, fueron apuntalando y desarrollando un sistema sanitario eficaz en las grandes cifras e indicadores, cada vez más cercano a la población y más apreciado por esta.

El Sistema demostró su capacidad en la última gran pandemia del siglo XX, la del VIH-Sida. La actuación de los hospitales públicos sobre los infectados, la identificación de los grupos con prácticas de riesgo, la cobertura universal tanto en la asistencia como en el tratamiento, totalmente gratuito, permitieron salvar una situación sanitaria muy compleja, al coincidir con una gran difusión de la drogadicción por vía parenteral.

Aunque rechazada por colectivos profesionales concretos y denostada por los partidos políticos conservadores, la reforma sanitaria se abrió paso con ventajas incontestables. En las elecciones de 1993 el Partido

Popular aceptó el SNS y desaparecieron del panorama político las discusiones sobre el modelo sanitario.

Los hospitales públicos disfrutaron así de un periodo de gran desarrollo y prestigio. La investigación biomédica tuvo en ellos su principal laboratorio, los procesos e intervenciones más complejas e innovadoras se cruzaban en los informativos de televisión, radio y prensa. No faltaban los médicos estrella, sobre todo cirujanos, y cualquier frontera parecía asequible y cercana.

El SNS desarrolló pronto acciones que implicaban gran capacidad de organización y unas dosis altas de solidaridad. Es el caso de los trasplantes y las donaciones de sangre que permitieron alcanzar cotas insospechadas, llevándonos a la cabeza de Europa y del mundo.

La transferencia del SNS a las Comunidades Autónomas, parecía en principio dotar al sistema de nuevos alicientes. Mejoraron los salarios de los profesionales, se invirtió más en tecnología sanitaria y se intentaron diversas fórmulas de gestión profesionalizada como las Fundaciones.

Aunque al mismo tiempo, y en paralelo con la situación general, aparecieron síntomas de lo que más tarde daría lugar a los grandes problemas: falta de planificación; criterios de clientelismo político a la hora de invertir; multiplicación del número de hospitales nuevos; rechazo a la reforma de los antiguos. Se levantaron hospitales en lugares inverosímiles, ajenos a cualquier criterio de utilidad hacia la población.

La crisis nos encontró con un gran número de hospitales de cualquier tamaño, en gran parte de nueva construcción, con financiación endeble, con criterios de amortización y utilidad casi nulos, compitiendo ferozmente por mantener servicios y unidades duplicadas y triplicadas.

Comunidades hubo que trataron de abrir ocho hospitales al mismo tiempo, con la vana idea de suprimir de golpe las listas de espera, cuestión que es más un problema de gestión de responsabilidad, que de estructura.

En la España de las autopistas a ninguna parte, de los aeropuertos sin aviones, de los museos faraónicos y de los bancos sin fondos, también hay estructuras hospita-

larias superfluas o construidas con bases de financiación que hipotecarán durante 30 ó 40 años a los responsables políticos y, en definitiva, a la población.

Sin embargo, durante esos años el gasto total sanitario no se disparó. Se mantuvo siempre en el entorno del 9% del Producto Interior Bruto como máximo, menor que el de países como Francia y Alemania e incluso que el National Health Service británico. La razón fundamental son los salarios de los profesionales españoles, inferiores a los de sus homólogos europeos.

La reacción de los responsables políticos a la crisis económica, en lo sanitario, ha sido muy primaria: recortar. Y recortar significa suprimir inversión, investigación, reducir docencia, despedir interinos, recortar plazas donde se ha podido e intentar cierres sin planes concretos ni alternativas confrontadas con los profesionales.

Todo ello ha producido, una ralentización de los procesos sanitarios, aumento de las listas de espera, quirúrgicas y de consulta, a pesar de la disminución global de la demanda sanitaria. Se han llegado a suspender los decretos de garantía para intervenciones quirúrgicas, por el mismo partido político que los había implantado.

Paralelamente se lanzan planes para privatizar servicios u hospitales enteros. Para argumentarlo se afirma que así serán más económicas las prestaciones que realicen y esto se declara sin estudios que lo justifiquen. Se introducen elementos de confusión, al calificar como privadas cualquier iniciativa de contratación laboral o de funcionamiento empresarial. No.

Cuando hablamos de privado, hablamos de ánimo de lucro. Un hospital en forma de fundación, empresa pública o instituciones como San Juan de Dios o Cruz Roja no es un hospital privado ni privatizado.

Cuando se analizan los precedentes de privatizaciones, casi todos en la Comunidad valenciana se entiende lo débil de la argumentación: el Hospital de la Ribera (Alicante), fue entregado a la gestión de una empresa. A los tres años la empresa tiene pérdidas. La solución fue pagar por lucro cesante, ampliar la dotación del concierto y volver a contratar a la misma empresa! Por otro lado,

este año la empresa del Hospital de Manises reclama para corregir sus pérdidas un aumento de la dotación del concierto o una disminución de la población a atender. Cuando examinamos la composición del capital nos encontramos fondo de capital riesgo y entidades como Bankia y la CAM .

A algunos de los políticos que defienden estas privatizaciones, se les advierte superados por la situación. Le verdad es que no saben cómo gestionar, se ven incapaces de entrar a las decisiones concretas de gestión diaria y difícil y prefieren encomendársela a otros. Eso sí, con los menos controles posibles. Es lo que ahora llaman gestión privada.

Algunos argumentos rayan en lo ridículo: ¡el consejero de salud de la Comunidad de Madrid ha llegado a decir que a bondad de la privatización ha quedado demostrada en la recogida de las basuras urbanas!

Hoy hay que recordar que los hospitales públicos son una parte entrañable de nuestro patrimonio común. Están llenos de talento de dedicación y sabiduría. Forman la estructura de protección de uno de nuestros bienes más preciados: la salud. No son gravosos, no son un lujo. Son necesarios, imprescindibles para nuestra cohesión, para potenciar la solidaridad entre personas y pueblos.

Todos tenemos que ser conscientes de lo que está en juego. Defender los hospitales públicos es, desde luego, apostar por su reforma. No se pueden mantener estructuras obsoletas, pero hay que dar solución y continuidad a la población que las utiliza.

En la misma línea de reformas, no se puede mantener un esquema salarial tan rígido porque ni la responsabilidad, ni el conocimiento, ni la capacidad diagnóstica ni la habilidad para el tratamiento no son iguales. Igualmente, los protocolos deben ser reformados evitando pruebas redundantes, innecesarias y caras. Pero para todo ello es imprescindible contar con los profesionales y este requisito no se está cumpliendo.

Apostar por los hospitales públicos no puede ser inmovilismo. Introducir criterios de lucro es ir contra su propia esencia.

EDITORIAL

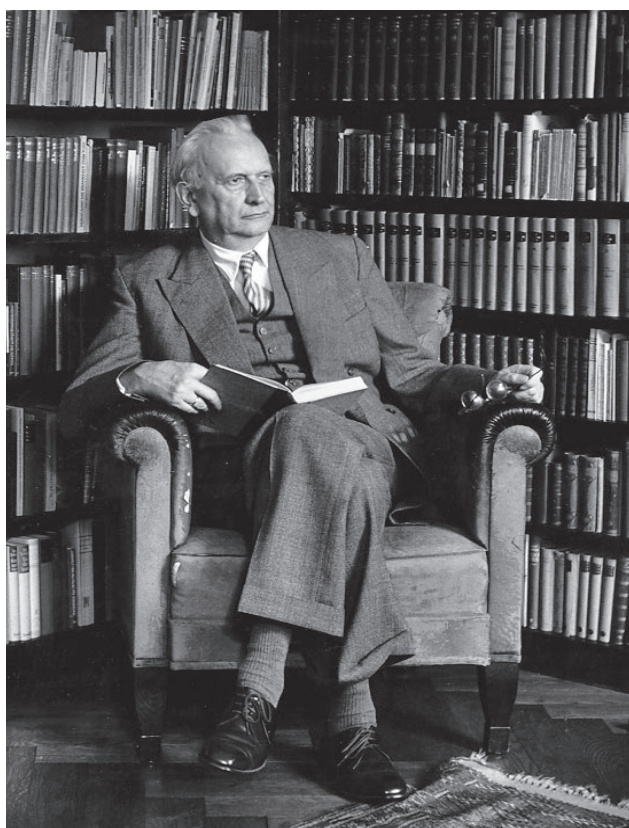
En el centenario de la publicación de *Allgemeine Psychopathologie*, de Karl T. Jaspers

One Century of Allgemeine Psychopathologie, by Karl T. Jaspers

José Tomás Monserrat

Académico numerario.

Real Academia de Medicina de las Islas Baleares



Karl T. Jaspers (1883-1969)

Al consultar hace unas semanas mi traducción española¹ del clásico *Psicopatología general* de Karl Jaspers supe por la justificación de los traductores que el 2013 se cumplen cien años de primera edición² de una obra capital, que el paso del tiempo ha transformado en puerta de entrada ineludible a toda formación psiquiátrica seria. La solidez del trabajo, la amplitud de la visión y, en especial, el enfoque metodológico le otorgaron carácter de definitivo. Como señala el Prof. Fusar-Poli³, *Psicopatología general* es una obra mayor, de tal vigencia que sigue mereciendo hoy el estudio atento de estudiantes y psiquiatras expertos, de psicólogos, neurocientíficos e investigadores de neurociencias.

Karl Jaspers nació en Oldenburg (Alemania) el 23 de febrero de 1883, en el seno de una acomodada familia de la burguesía liberal vinculada a la banca. En principio fue estudiante de derecho en Heidelberg (1901); sin embar-

go, tras un viaje a Italia, decidió proseguir los estudios de medicina primero en Berlín, después en Göttingen y finalmente de nuevo en Heidelberg. Se graduó en 1908.

Desde un principio se interesó por las enfermedades mentales y trabajó en el hospital psiquiátrico donde Emil Kraepelin había ejercido años antes. En 1911, con apenas 28 años, Karl Jaspers recibió el encargo del conocido editor Ferdinand Springer de escribir una guía de psiquiatría dirigida a estudiantes y graduados en medicina. Publicó la primera edición de la obra dos años después, aunque a lo largo de toda su vida Karl Jaspers continuó trabajando el texto, dando a la imprenta cuatro nuevas ediciones del mismo, con notables cambios y ampliaciones. En 1915 gana una cátedra en la Universidad de Heidelberg y abandona definitivamente la práctica clínica.

A los 36 años publicó su obra *Psicología de las concepciones del mundo*, testimonio de lo que más tarde se denominaría filosofía de la razón, en que aparecen diseñados sus juicios sobre las situaciones límite a las cuales no puede escapar el hombre (la muerte, el sufrimiento, la culpa, el azar, la lucha) y frente a las que el individuo toma conciencia de su ser. El hombre no llega a sí mismo sino a través de los otros hombres.

La Gran Guerra (1914-18) y la muerte de su maestro el sociólogo Max Weber influyeron decididamente en su vida. A los 40 años amplió su horizonte hollando los territorios de la filosofía y el existencialismo con obras sobre Nietzsche y Kierkegaard.

Vivió de cerca la toma del poder de Adolf Hitler (1933), de tan dramáticas consecuencias. A los penosos acontecimientos se opuso con clarividencia y alentó, así, una protesta contra la dictadura: se enfrentó con la fuerza de las ideas a la manipulación de hombre por el Partido o el Estado. Los nazis lo consideraron su enemigo: fue el momento en que los mejores callaron y el silencio se llenó con la cháchara de los mediocres. Le despojaron de sus derechos, fue relevado de su cátedra (1937) y se le prohibió publicar (1938).

Cuando, tras la liberación de Heidelberg por las tropas americanas, Karl Jaspers retomó en abril de 1945 sus clases en la Universidad, lo hizo con un tema estreme-

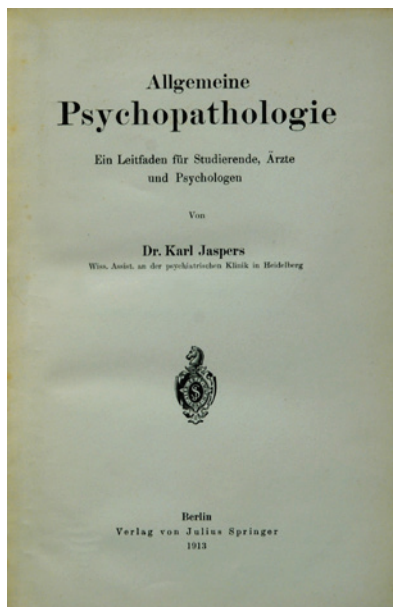
cedor: la culpabilidad alemana, un "mea culpa" colectivo. Después de acabada la II Guerra mundial escribió una obra de compromiso político: *El problema de la culpa* (1946), obra imponente y desgarrada.

En 1948 se desplazó a la Universidad suiza de Basilea, donde permanecería ejerciendo su magisterio hasta su muerte, en 1969.

Karl Jaspers es sin duda uno de los más profundos pensadores de todos los tiempos, un médico-psiquiatra-filósofo que soñó el advenimiento de una renovada forma de pensar y de decir, capaz de sublimar la condición humana. Reflexionó sobre el drama humano y sus problemas principales: la comunicación, el sufrimiento, la culpabilidad, la muerte. Para Jaspers las relaciones entre las personas deberían ser como un combate amoroso que oscile sin cesar entre el amor y el odio.

Con el paso de los años, Jaspers fue adoptando una actitud contraria hacia el psicoanálisis. Para Jaspers, el psicoanálisis pertenece a la misma clase de teorías que el marxismo y el racismo. Todas ellas se en-

cuentran infiltradas de cualidades destructoras porque anulan lo que hay de valioso en el hombre. Como señala Juan José López-Ibor⁴, la idea del hombre es radicalmente distinta en Jaspers y en Freud. Según éste, todo es comprensible y explicable en la conducta humana y se puede descifrar la génesis de cualquier acto. Jaspers opinaba que tal pretensión de posibilidad de un conocimiento total del hombre es una pseudociencia: "El hombre es siempre más de lo que él sabe y puede saber sobre sí mismo".



Su obra escrita es impresionante. Su filosofía parte del pensamiento existencialista que nos permite tomar conciencia de nuestra finitud por la contradicción, por el naufragio. Acusó a los políticos de convertirse en una minoría alejada del pueblo y no vaciló en llamar a los alemanes a constituir una asociación de ciudadanos al margen de las cuestiones políticas.

Como dice S. P. Jenkin, leer a Jaspers aviva la fe en el hombre y en todos los hombres, sin distinguos.

Vale la pena buscarlo a los 130 años de su nacimiento y a los 44 de su partida.

Bibliografía

1. *Psicopatología general*. Editorial Beta, Buenos Aires 1970

2. *Allgemeine Psychopathologie. Ein Leitfaden für Studierende, Ärzte und Psychologen*. 1. Auflage: Springer, Berlin 1913

3. Fusar-Poli P, One Century of Allgemeine Psychopathologie (1913 to 2013) by Karl Jaspers. *Schizophrenia Bulletin* 2013 Mar; 39 (2): 268-69

4. López-Ibor Juan José. Karl Jaspers en su centenario. *ABC* 1983 Feb 26; p.3 (col. 1)

¿Es factible la curación de las grandes malformaciones vasculares cerebrales?

Is it feasible a cure of the large brain vascular malformations?

Gregorio Rodríguez-Boto

*Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Cirugía.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.*

Correspondencia

Gregorio Rodríguez-Boto
Avda. Dr. García Tapia 159. Portal D. 4ºB.
28030 · Madrid
grboto@yahoo.es

Recibido: 12 – XI – 2012

Aceptado: 4 – XII – 2012

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.01.13

Resumen

Introducción: el tratamiento definitivo de las malformaciones arteriovenosas (MAVs) supratentoriales complejas (grados III, IV y V en la clasificación de Spetzler & Martin) se ha reservado, clásicamente, para aquellos pacientes con cuadros clínicos progresivos o que habían presentado hemorragia cerebral.

Objetivo: publicar nuestra experiencia en el tratamiento de estas MAVs complejas por medio de la embolización en fases con Onyx y la resección microquirúrgica en un segundo tiempo.

Pacientes: trece pacientes consecutivos (6 hombres y 7 mujeres) con MAVs supratentoriales, grados III, IV y V en la clasificación de Spetzler & Martin, fueron tratados entre Enero de 2009 y Junio de 2010. La edad media al principio de la terapia fue de 34 años. Todos los pacientes estaban sintomáticos: hemorragia cerebral (5 pacientes), crisis epilépticas (5 casos), cefalea (2 pacientes) y/o déficit neurológico (2 casos). El tamaño medio de las MAVs fue de 48 mm y el volumen medio previo a la embolización de 47 ml. De acuerdo a la clasificación de Spetzler & Martin, 7 pacientes presentaban MAVs grado III, 4 sujetos MAVs grado IV y 2 pacientes MAVs grado V.

Resultados: el número medio de procedimientos endovasculares mediante embolización fue de 3 y la obliteración volumétrica media previa a la cirugía del 79,2%. El tiempo medio que transcurrió entre dos procedimientos embolizadores fue de 24 días. Un paciente mostró una complicación no incapacitante tras este tratamiento endovascular. El tiempo medio entre el último procedimiento embolizador y la cirugía fue de 42 días. El volumen medio de transfusión intraoperatorio fue de 471,4 ml. Dos pacientes desarrollaron complicaciones incapacitantes tras la intervención quirúrgica y otro paciente, una complicación no incapacitante. La angiografía de control postquirúrgica demostró la resección completa de las MAVs en todos los pacientes. La puntuación en la Escala de Rankin modificada a los 6 meses de seguimiento fue de 0 en 10 pacientes, 1 en 1 paciente y 2 en 2 pacientes. Por tanto, todos los pacientes son a día de hoy, independientes para sus actividades de la vida diaria. Solo un paciente se encuentra funcionalmente peor tras completar el tratamiento. La angiografía de control al año de seguimiento se ha realizado en 11 pacientes y ha confirmado la ausencia de permeabilidad de las MAVs y por tanto, la curación definitiva de estos pacientes pese a la existencia de material de Onyx intravascular de carácter residual.

Conclusión: la embolización con Onyx en diversas fases seguida de la resección microquirúrgica de las MAVs supratentoriales complejas, consigue la curación en el 100% de los pacientes con una mortalidad del 0%, un 15,4% de complicaciones incapacitantes y un 15,4% de complicaciones no incapacitantes. Estos resultados son superiores a la historia natural de la propia enfermedad. Finalmente, hemos demostrado que no es necesaria la resección de la totalidad del Onyx intravascular para lograr la exclusión completa de la MAV y por tanto, la curación del paciente.

Palabras clave: embolización; malformación arteriovenosa; microcirugía; onyx; pronóstico; terapia combinada; tratamiento.

Abstract

Introduction: definitive treatment of complex supratentorial arteriovenous malformations (AVMs) (Spetzler-Martin grades III, IV and V) has been classically assigned to ruptured or progressively symptomatic cases.

Aim: to report our initial experience in the treatment of complex AVMs by means of staged embolization with Onyx followed by microsurgery.

Patients: thirteen consecutive patients (6 males and 7 females) with Spetzler-Martin grades III, IV and V supratentorial AVMs were treated between January 2009 and June 2010. Mean age at the beginning of the therapy was 34. All patients were symptomatic: intracranial haemorrhage (5), seizures (5), headache (2) and/or neurological deficit (2 cases). Mean AVM size was 48 mm and mean volume prior to embolization was 47 ml. According to the Spetzler-Martin grading scale seven patients were classified as grade III, four patients as grade IV and two patients as grade V.

Results: mean number of endovascular procedures was 3, and mean volumetric obliteration prior to surgery was 79.2%. Mean time between two embolizations was 24 days. One patient showed a non-disabling complication after endovascular procedures. Mean time between the last embolization and surgery was 42 days. Mean blood transfusion volume was 471.4 ml. Two patients showed disabling complications after surgery and one patient showed a non-disabling complication. Follow-up angiography showed complete removal of permeable AVM in all patients. Modified Rankin Scale score at 6-month follow-up was 0 in 10 patients, 1 in 1 patient and 2 in 2 patients. All patients were, therefore, non-dependent concerning daily life activity. Only one patient was functionally worse after the treatment but also cured. One-year follow-up angiography has been performed in 11 patients so far showing an absence of permeable AVM in spite of the remainder intravascular Onyx.

Conclusion: preoperative embolization staging with Onyx followed by microsurgery has made possible 100% cure of complex AVMs with 0% mortality, 15.4% disabling complications and 15.4% non-disabling complications. These results are superior to the natural history of the own disease. Complete onyx resection is not essential in order to achieve the cure of the patient.

Key words: arteriovenous malformation; combined therapy; embolization; microsurgery; onyx; prognosis; treatment

Introducción

La exclusión completa de la circulación cerebral normal es el objetivo final en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas (MAVs) intracraneales. En 1986 se publicó una escala con valor predictivo sobre el riesgo quirúrgico para el tratamiento de las MAVs supratentoriales (modificada recientemente por sus propios autores) que marcó la actitud terapéutica a seguir para el futuro, en función de la evolución natural de la enfermedad y del riesgo derivado de su tratamiento.^{1,2} Una consecuencia de dicha escala estriba en la aceptación de que las MAVs grado III de Spetzler & Martin deben ser tratadas en la mayoría de los casos pero las MAVs grados IV y V sólo se tratarán en caso de rotura y/o clínica neurológica progresiva.¹⁻⁴ El tratamiento de estas MAVs complejas (grados III, IV y V) normalmente requiere un abordaje multidisciplinar que incluye la embolización endovascular, la resección microquirúrgica y/o la radiocirugía estereotáctica en casos seleccionados. La decisión sobre la modalidad más adecuada depende de la localización, del tamaño y de la angiomorfología de la MAV. Normalmente, la embolización es el primer paso en este abordaje multidisciplinar, seguido de la cirugía, de la radiocirugía estereotáctica o de ambas. La aprobación de un nuevo agente líquido embolizante (Onyx) en 1999 en Europa y en 2005 en Estados Unidos, ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento definitivo de las MAVs cerebrales. En comparación con otros materiales, como el N-Butil 2-Cianoacrilato (NBCA) conocido como "glue", el Onyx tiene evidentes ventajas, haciendo la embolización y la disección microquirúrgica más seguras y sencillas. Este hito ha permitido, por tanto, tratar MAVs complejas de forma segura cuando años atrás se desestimaba su tratamiento por los elevados riesgos asociados a las diferentes terapias.

En este artículo presentamos nuestra experiencia en nuestro Centro respecto al abordaje multidisciplinar de esta patología mediante embolización con Onyx seguida de resección microquirúrgica y discutimos además el manejo terapéutico de las MAVs cerebrales complejas, es decir, los grados III, IV y V de la clasificación de Spetzler & Martin.

Pacientes y aspectos técnicos

Pacientes

Entre enero de 2009 y junio de 2010, 26 pacientes consecutivos diagnosticados de MAVs piales supratentoriales fueron tratados en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. De ellos, 13 presentaron MAVs complejas. Como norma general en nuestro Hospital, la terapia "a priori" de estas MAVs incluye la embolización preoperatoria con Onyx seguida de la resección microquirúrgica. En algunos casos y a pesar de no ser el objetivo terapéutico principal, se consiguió la obliteración completa de la MAV exclusivamente mediante procedimientos endovasculares. En estos casos, la cirugía se realizó cuando se objetivó la recanalización de la MAV en sucesivos controles radiológicos. Las MAVs infratentoriales fueron excluidas de este trabajo debido a su particular tipología y a la imposibilidad de clasificarlas atendiendo a la escala de Spetzler & Martin.

Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y terapéuticos de estos 13 pacientes tratados durante los 18 meses considerados como período de estudio, así como la evolución final de los mismos al alta, a los seis meses y al año. Se empleó la Escala de Rankin modificada (ERm) con el fin de determinar el pronóstico funcional del paciente, antes y después de cada fase del abordaje multidisciplinar. Una puntuación menor o igual a 2 se consideró una complicación no incapacitante frente a una puntuación mayor o igual a 3 que se consideró una complicación incapacitante.

La edad media al principio del tratamiento, de los 6 varones y 7 mujeres incluidos para el análisis, fue de 34 años (rango 20-59 años). Todos los pacientes presentaron síntomas en relación con sus MAVs: hemorragia intracraneal (5 pacientes), crisis comiciales (5 casos), cefalea (2 pacientes) y/o déficit neurológico progresivo (2 casos). La media del diámetro máximo de las MAVs, medido por reconstrucción tridimensional (3D) en la angiografía de sustracción digital (ASD), fue de 48 mm (rango 15-82 mm) y el volumen medio de las mismas antes de la embolización, según el método descrito por Pasqualin y cols.⁵, fue

de 46,99 ml (rango 0,94-187,62 ml). La localización de las MAVs fue temporal en 6 pacientes, frontal en 3 casos, parietal en 1 paciente, occipital en 1 caso, insular en 1 paciente y rolándica en 1 caso. El 83,3% de las MAVs se localizaron en áreas elocuentes, como pudo ser confirmado mediante resonancia magnética (RM) funcional. El grado medio según la escala de Spetzler & Martin¹ fue de 3,6 distribuyéndose de la siguiente manera: grado III: 7 pacientes; grado IV: 4 casos; grado V: 2 pacientes. El número medio de aferencias arteriales fue de 4 (rango 2-8) y el 69,2% de las MAVs presentaron aferencias de arterias coroideas y/o perforantes. El drenaje venoso fue múltiple en el 92,3% de las MAVs, exclusivamente superficial en 4 pacientes y mixto en los 9 restantes (Tabla 1).

Matices técnicos de la embolización

Desde enero de 2009, momento en que se constituye la Unidad de Intervencionismo Neurovascular en nuestro Hospital, el tratamiento endovascular se lleva siempre a cabo por dos radiólogos intervencionistas (L. López-Ibor y A. Gil) en una sala provista de angiógrafo biplano y siempre bajo anestesia general. El angiógrafo biplano es una herramienta esencial ya que proporciona mayor seguridad y eficacia durante los cateterismos gracias a que permite inyecciones más prolongadas de Onyx (lo que da lugar a un mayor grado de oclusión), un mejor control del pie de vena de drenaje y la detección precoz de cualquier reflujo arterio-arterial potencialmente peligroso (fundamentalmente hacia áreas elocuentes). Asimismo, facilita la fusión de imágenes de todos los estudios radiológicos (tomografía computarizada (TC), RM funcional y angiografía 3D) para una mejor planificación del procedimiento quirúrgico. Por otro lado, la técnica de preparación e inyección del Onyx ha sido bien descrita por otros autores⁶⁻¹⁰ y sólo cabe reseñar que su uso está contraindicado en prematuros y recién nacidos de bajo peso (< 1.500 g) así

como en pacientes con insuficiencia hepática. En nuestra experiencia, el Onyx es siempre el material de primera elección para la embolización de las MAVs intracraneales. Sin embargo, existen ciertos casos en los que puede ser preferible el uso de NBCA: 1. Pedículos que no permiten un reflujo arterial seguro (arterias lenticuloestriadas o perforantes); 2. Pedículos finos y tortuosos que precisan microcatéteres no compatibles con Onyx; 3. Necesidad de inyección pedicular proximal por dificultad para el cateterismo distal. Para la embolización de fístulas arteriovenosas intranidales directas, se utiliza la embolización con Onyx ayudados de un balón proximal. No obstante, cuando esto no es posible empleamos también NBCA.

La estrategia endovascular se basa en la embolización por etapas de la MAV con objeto de disminuir el riesgo de hemorragia aguda post-procedimiento. En primer lugar, se embolizan los aneurismas intranidales si existen. Seguidamente, se embolizan las áreas profundas de la MAV y por último, el resto del nido, siempre de distal a proximal tomando como referencia el pie de vena de drenaje. La embolización de las fístulas directas no se realiza en primer lugar, junto con la embolización de los aneurismas intranidales, ya que su oclusión precoz puede ser la causa de hemorragia aguda post-procedimiento. En lugar de eso, preferimos y sugerimos su embolización más tardía, cuando parte del flujo de la MAV haya sido ya reducido. Por otro lado, el Onyx también permite la embolización del aporte dural a la MAV gracias a su capacidad de penetración intranidal desde aquél. Además, la aparición de catéteres de última generación (puntas desprendibles de 2 y 5 cm) ha permitido el acceso y la embolización segura de colaterales hipertróficas leptomeníngicas así como la reducción de las complicaciones técnicas secundarias a su retirada. Finalmente, se emplea la embolización asistida con balón (técnica del remodelado con balón) para

Tabla 1. Características clínico-radiológicas de los 13 pacientes de la serie

Paciente no.	Edad (año.)	Sexo	Síntomas	ERm inicial	Tamaño (mm)	Volumen (ml)	Localización	Grado S-M (T,E,D)	Aferencias profundas	Aneurismas ACE	
1	30	M	Hemorragia	4	46	35.3	Parietal	3 (S2, E1, D0)	No	Sí	No
2	35	F	Crisis	1	33	10.4	Temporal	3 (S2, E1, D0)	No	No	No
3	59	M	Cefalea	1	40	10.9	Frontal	4 (S2, E1, D1)	Sí	Sí	No
4	28	M	Crisis	0	46	26.5	Temporal	3 (S2, E0, D1)	Sí	No	Sí
5	23	M	Crisis	0	65	100.4	Insular	5 (S3, E1, D1)	Sí	No	No
6	37	F	Déficit sensitivo	1	58	52.7	Temporal	3 (S2, E0, D1)	Sí	No	Sí
7	43	F	Cefalea	1	15	0.9	Temporal	3 (S1, E1, D1)	Sí	No	Sí
8	40	M	Crisis	0	66	76.9	Temporal	4 (S3, E0, D1)	Sí	No	Sí
9	37	F	Hemorragia	4	35	6.8	Frontal	3 (S2, E1, D0)	No	Sí	No
10	30	F	Hemorragia	0	51	56.1	Occipital	4 (S2, E1, D1)	No	Sí	No
11	20	F	Hemorragia	1	34	7.8	Temporal	3 (S2, E1, D0)	Sí	Sí	No
12	24	F	Hemorragia	1	53	38.6	Frontal	4 (S2, E1, D1)	Sí	Sí	No
13	33	M	Crisis, hemiparesia, disfasia	2	82	187.6	Rolándica	5 (S3, E1, D1)	Sí	Sí	Sí

no.: número; año.: años; ERm: Escala de Rankin modificada; Volumen calculado según el método de Pasqualin et al.⁵; S-M: Spetzler & Martin (Tamaño, Elocuencia, Drenaje venoso); Aferencias profundas: arterias coroideas y/o perforantes; ACE: arteria carótida externa

las aferencias lenticuloestriadas y para las grandes fistulas arteriovenosas intranidales directas (**Figura 1**).

Matrices técnicas de la cirugía

En todos los pacientes se siguió la misma estrategia quirúrgica y todos los casos fueron operados por el mismo neurocirujano (G. Rodríguez-Boto) bajo anestesia general y en estado de moderada hipotensión. Dicha estrategia consiste en disecar bajo visión microscópica el nidus del parénquima cerebral de forma progresiva. Comienza esta disección desde la propia corteza cerebral, en aquellas malformaciones que alcanzan la misma que son la mayoría, o en la región subcortical, para las restantes, tras su abordaje a través de un surco cortical. Posteriormente, se va descendiendo el plano de clivaje por igual y de forma circunferencial alrededor del nidus, evitando empozarse. Con la ayuda de la coagulación bipolar con irrigación, se seccionan las aferencias que van directamente al nidus. El hecho de que las malformaciones hayan sido embolizadas con Onyx, a diferencia de otros materiales, permite que el nidus sea manejable hasta el extremo de poderlo reseca como si de un tumor elástico se tratara. Así, es posible la resección de la malformación en un único bloque, lo cual pudo conseguirse en la mayoría de nuestros pacientes. La última parte del gesto quirúrgico consiste en el abordaje del sector venoso. En caso de ser varias las venas de drenaje, siempre es necesario dejar al menos una para el final de la cirugía, cuando todo el nidus está ya prácticamente disecado. Nosotros no utilizamos clips vasculares ni microclips. Sin embargo, colocamos un clip vascular en la última vena de drenaje y esperamos aproximadamente 5 minutos, especialmente en aquellas malformaciones de mayor tamaño, para confirmar que no existe hinchazón y/o hemorragia cerebral en el propio lecho quirúrgico o a distancia y que por tanto, el cerebro tolera la extirpación completa de la malformación. Aún así, el síndrome del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal (SRPPCN) puede ocurrir de forma intraoperatoria, como sucedió en uno de nuestros casos (núm. 5). En nuestra experiencia, el hecho

de que exista un drenaje profundo no implica necesariamente mayor dificultad quirúrgica. De hecho, la ubicación de una gran vena de drenaje superficial por delante del nidus, puede complicar la cirugía sobremanera, como ocurrió en uno de nuestros pacientes (no. 4).

Desde marzo de 2010 disponemos de ASD intraoperatoria, así que tras la resección de la malformación realizamos un control arteriográfico en el propio quirófano con el fin de demostrar que no existe relleno precoz de ninguna vena de drenaje y que por tanto, la resección del nidus es completa (5 últimos pacientes de nuestra serie). Por consiguiente, hemos asumido que no es necesario reseca por completo todo el Onyx intravascular, pues siempre quedan vasos que están totalmente ocluidos por el mismo y no son funcionantes desde el punto de vista angioarquitectural. Tras la intervención quirúrgica, todos nuestros pacientes permanecen sedados bajo ventilación mecánica, al menos durante 18 horas, con objeto de que la tensión arterial y el resto de constantes se mantengan estables y controladas. No utilizamos drenaje ventricular de forma rutinaria pero practicamos una TC craneal en las horas siguientes a la intervención quirúrgica para descartar complicaciones precoces. Finalmente, todos los pacientes se someten además a un control angiográfico postquirúrgico demorado para confirmar los hallazgos intraoperatorios y a otro control anual para determinar el comportamiento del Onyx residual.

Resultados

Cuatro pacientes habían sido tratados previamente de forma parcial en otros Centros mediante embolización (2 pacientes) o embolización seguida de radiocirugía (otros 2 casos). El número medio de sesiones de embolización prequirúrgica en nuestro Hospital fue de 3, utilizando un volumen medio de Onyx de 13,6 ml en 12 pacientes y de 1,8 ml de NBCA en 7 sujetos, para lograr una oclusión

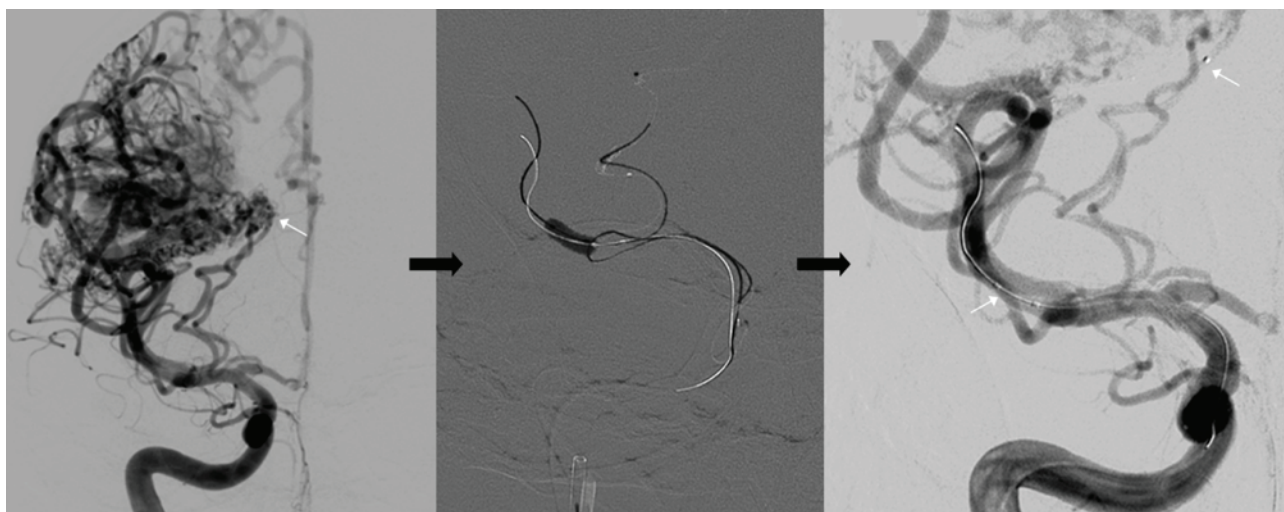


Figura 1. Angiografía por sustracción digital, en visión antero-posterior, que muestra la embolización ayudada por balón de aferencias lenticuloestriadas (izquierda; flecha blanca) en el paciente no. 5. Se observa el inflado del balón y el cateterismo distal de dichas aferencias (centro y derecha; flechas blancas)

media del nidus precirugía del 79,2%. El intervalo de tiempo medio transcurrido entre dos sesiones de embolización fue de 24 días (rango 2 - 76 días). Un paciente presentó complicaciones médicas transitorias tras el tratamiento endovascular (cefalea y crisis comicial) y 3 sujetos sufrieron complicaciones técnicas durante el procedimiento. Dos de ellos cursaron sin síntomas asociados (disección de una arteria vertebral no limitante al flujo en un paciente y hemorragia subaracnoidea en el otro) mientras que el tercer paciente desarrolló disfasia motora causada por una hemorragia intraparenquimatosa, de 28 mm de diámetro máximo, secundaria a la trombosis de la vena de drenaje. Este último paciente requirió intervención quirúrgica en las siguientes 24 horas (caso núm. 11). El intervalo de tiempo medio transcurrido entre la última sesión de embolización y el procedimiento microquirúrgico fue de 42 días (rango 1 - 184 días). Sin embargo, este intervalo fue de 21 días (rango 1 - 80 días) si se excluyen los 2 pacientes en los que se logró el cierre completo de la MAV tras el último procedimiento endovascular (pacientes núms. 10 y 12) y que en controles angiográficos posteriores mostraron recanalización de la MAV, motivo por el cual fueron finalmente operados.

Todos los pacientes se sometieron a una única intervención quirúrgica, salvo un paciente (paciente 5) que requirió dos intervenciones para el tratamiento definitivo de su MAV. Durante la cirugía, el 46,2% de los pacientes precisó transfusión sanguínea (volumen medio de 471,4 ml por intervención y de 505,7 ml por paciente). Excluyendo un paciente que presentó el SRPPCN durante la segunda intervención (paciente núm. 5) y que requirió la transfusión de 2.800 ml de sangre en dicha cirugía, el volumen medio de sangre transfundida fue de 292,3 ml por paciente. En todos los casos se envió la pieza quirúrgica para estudio anatomopatológico, confirmando el diagnóstico de MAV (**Figura 2**). Tras el tratamiento quirúrgico, la DSA postoperatoria demostró la resección completa de las MAVs en todos los pacientes (**Figura 3**).

Tras la intervención quirúrgica, 3 pacientes presentaron empeoramiento neurológico. Dos de ellos (pacientes no. 5 y 8, con MAVs grados V y IV de la clasificación de Spetzler & Martin, respectivamente), desarrollaron hemorragia intracraneal y SRPPCN. El paciente no. 5 requirió la colocación de una derivación ventrículooperitoneal tras desarrollar

hidrocefalia crónica mientras el caso no. 8 se recuperó rápidamente sin secuelas neurológicas al alta hospitalaria. El tercer paciente mencionado (caso núm. 13), que presentaba una MAV grado V en la clasificación de Spetzler & Martin localizada en el área rolándica, desarrolló un empeoramiento de sus síntomas previos (crisis y hemiparesia) tras la intervención quirúrgica que, sin embargo, mejoraron posteriormente en las siguientes 6 semanas. Así, la puntuación en la ERm en el momento del alta hospitalaria respecto a la puntuación pretratamiento empeoró en los 2 pacientes con MAVs grado V de Spetzler & Martin (3 puntos en uno de los pacientes que desarrolló el SRPPCN y 1 punto en el otro paciente), permaneciendo inalterada en 4 pacientes (0 puntos en 3 de ellos y 1 punto en el otro paciente) y mejorando una media de 1,43 puntos en los restantes 7 pacientes. Tras 6 meses de seguimiento, la puntuación en la ERm fue de 0 en 10 pacientes, de 1 en 1 paciente y de 2 puntos en 2 pacientes. Por tanto, todos los pacientes eran independientes para sus actividades de la vida diaria. Solamente un paciente estaba funcionalmente peor que antes de iniciar el tratamiento aunque se encuentra curado de su enfermedad (MAV grado V). Al año de seguimiento, la puntuación en la ERm fue de 0 en 9 pacientes, de 1 en 1 paciente y de 2 puntos en 1 paciente (en los últimos 2 pacientes no se puede aún realizar esta valoración por no haber transcurrido tiempo suficiente) (**Tabla 2**). La ASD al año de la intervención se ha realizado en 11 de los 13 pacientes incluidos en esta serie, demostrando la ausencia de restos permeables de las MAVs a pesar de existir restos de Onyx intravascular.

Discusión

La indicación de tratamiento en las MAVs supratentoriales complejas (especialmente en los grados IV y V) viene marcada por la superioridad de la terapia frente a la evolución natural de la propia enfermedad. La morbimortalidad de las MAVs deriva principalmente de los efectos de su rotura y de la hemorragia cerebral subsiguiente. Aunque el tamaño inferior a 3 cm de diámetro máximo se ha relacionado con un mayor riesgo de presentación hemorrágica, parece que las MAVs de gran tamaño asocian un riesgo de rotura mayor de lo que se pensaba¹¹. Clásicamente, se ha aceptado que el riesgo de hemorragia para los grados IV y V es inferior al 2% anual en MAVs

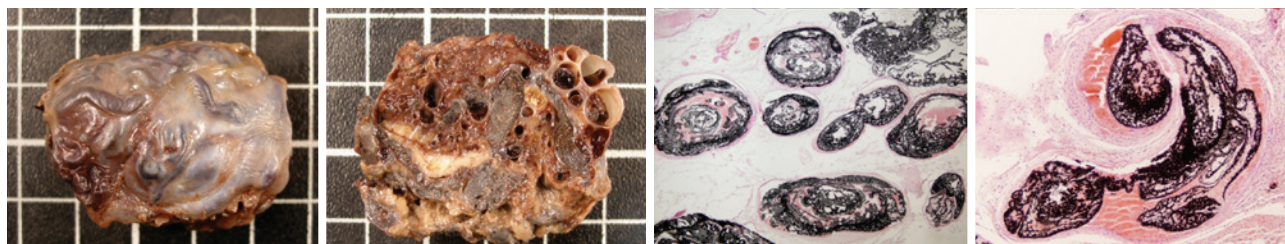


Figura 2. De izquierda a derecha: dos fotografías macroscópicas de una MAV embolizada con Onyx tras su resección quirúrgica. Cada cuadrícula mide 1 x 1 cm. Siguen dos fotografías microscópicas de la misma MAV que muestran la característica apariencia negra del Onyx en el interior de los vasos sanguíneos

Tabla 2. Características terapéuticas y pronóstico final de los 13 pacientes de la serie

Paciente no.	No. embolizaciones	Onyx (ml)	NBCA (ml)	Oclusión (%)	Complicaciones (embolización)	Última embolizac. - cirugía (dí.)	Transfusión sanguínea (ml)	Complicac. (cirugía)	Angiografía postoperatoria	ERm al alta	ERm a los 6 meses	ERm al año
1	3	8	0	70	No	1	0	No	No AVM	1	0	0
2	2	5	0	80	Crisis transitoria	35	0	No	No AVM	0	0	0
3	2	7	0	80	No	80	0	No	No AVM	0	0	0
4	2	9	0	50	No	2	1000	No	No AVM	0	0	0
5	3	14	1	70	No	2	1000/2800	SRPPCN	No AVM	3	2	2
6	4	15	2	85	No	13	200	No	No AVM	0	0	0
7	1	0.5	1.5	60	Disección arteria vertebral asintomática	28	400	No	No AVM	0	0	0
8	4	14	0	85	No	45	1000	SRPPCN	No AVM	0	0	0
9	2	2	0	80	No	5	0	No	No AVM	2	1	1
10	4	14	2	95	No	184	0	No	No AVM	0	0	0
11	2	2	2	90	Hemorragia debida a trombosis de la vena de drenaje	1	0	No	No AVM	1	0	0
12	5	13	2	95	HSA durante el procedimiento	130	0	No	No AVM	0	0	-
13	6	60	2	90	No	16	200	Hemiparesia, crisis	No AVM	3	2	-

no.: número; NBCA: N-Butil 2-Cianoacrilato; dí.: días; ERm: Escala de Rankin modificada; HSA: hemorragia subaracnoidea; SRPPCN: síndrome del restablecimiento de la presión de perfusión cerebral normal

no tratadas³. Sin embargo, trabajos recientes insisten en una tasa de rotura superior al 3% anual, asociando una mortalidad del 26% y una morbilidad grave del 39%, al año de seguimiento, tras la rotura de MAVs grados IV y V no tratadas¹². Además, este riesgo de rotura parece ser acumulativo. Estos resultados ponen de manifiesto las devastadoras consecuencias de la propia enfermedad.

Por otro lado, la clasificación de Spetzler & Martin se ha utilizado como herramienta predictiva fiable para el riesgo quirúrgico de déficits postoperatorios en las MAVs cerebrales¹. Sin embargo, las MAVs grado III comprenden un grupo de malformaciones con unas características angioarquitecturales muy variables y heterogéneas. Así, algunas de estas MAVs grado III pueden parecerse a los grados I y II, en cuanto a su bajo riesgo derivado de la terapia, mientras que otras MAVs grado III pueden estar cercanas a los grados IV y V por sus elevados riesgos terapéuticos. En nuestra experiencia y de acuerdo con Pasqualin et al.⁵, un factor crucial a este respecto es el volumen de la MAV (y por tanto, el flujo de la misma, dada la correlación que existe entre ambos parámetros) más que el tamaño, al contrario de lo propuesto por Oliveira et al.⁴ De esta manera, cualquier MAV por encima de 20 ml en volumen se comportaría como una MAV de alto grado o compleja. Como consecuencia de ello, el riesgo terapéutico en estas lesiones es mucho mayor que para las MAVs de bajo volumen. Así, pese a que las MAVs grado III de la clasificación de Spetzler & Martin han sido consideradas clásicamente como complejas, en nuestra serie sólo 3 de las 7 MAVs grado III deberían haberse considerado realmente como tales, considerando su volumen por encima de los 20 ml.

El tratamiento definitivo de las MAVs cerebrales complejas ha sido relegado tradicionalmente a casos progresivamente sintomáticos o con presentación hemo-

rrágica, dado la excesiva morbimortalidad derivada de la terapia^{1,3}. La aprobación del uso del Onyx ha supuesto una auténtica revolución en este campo. La experiencia cada vez mayor con este material ha permitido la oclusión parcial o subtotal preoperatoria de la MAV (oclusión media del 79,2% en nuestra serie), facilitando así la técnica operatoria y reduciendo consiguientemente el riesgo quirúrgico¹³. La filosofía de nuestro Centro cambió drásticamente con la constitución, en enero de 2009, de un grupo multidisciplinar para abordar de forma conjunta y definitiva todas las MAVs intracraneales pero especialmente las MAVs complejas (grados III, IV y V de Spetzler & Martin). Desde ese momento, el abordaje terapéutico en todas las MAVs ha consistido siempre en la embolización preoperatoria en varias etapas seguida de la resección quirúrgica, junto con las ASDs de control postquirúrgico y un estrecho seguimiento al alta. A pesar de que este manejo terapéutico es ampliamente compartido y seguido en la mayoría de centros especializados, las indicaciones para el tratamiento de las MAVs de alto grado o complejas permanecen controvertidas entre los diferentes especialistas de la materia. Junto a ello, sólo unos pocos grupos han publicado sus resultados en la literatura hasta el momento, en lo relativo a este tratamiento de las MAVs complejas utilizando la embolización con Onyx seguida de cirugía. La **Tabla 3** recoge estos resultados publicados hasta la fecha y los compara con los obtenidos en el presente estudio^{14,15}. Tanto el equipo de Weber et al.¹⁴ como el de Natarajan et al.¹⁵, comparten esta filosofía de un abordaje multidisciplinar para el manejo terapéutico de las MAVs, pese a que ellos son más conservadores en las indicaciones, principalmente en los casos de MAVs de alto grado. Es de destacar el porcentaje del 100% de curación en las tres series. Por otro lado, el gran volumen medio de las MAVs incluidas en nuestra serie es también muy notorio (46,99 ml frente a 13,88 y

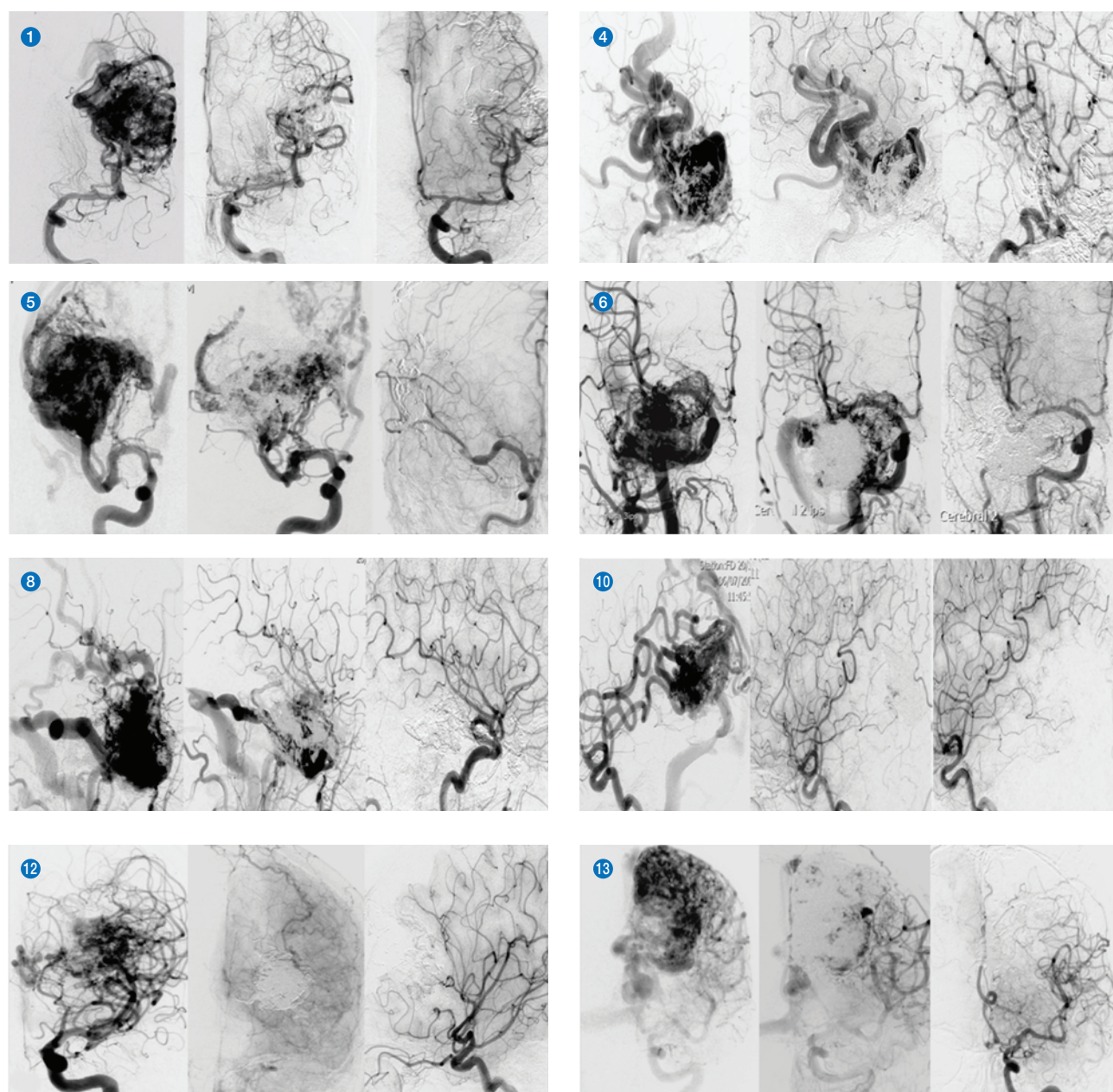


Figura 3. Angiografía por sustracción digital de las MAVs con más de 20 ml de volumen. Las imágenes izquierdas corresponden al estudio pretratamiento, las centrales al estudio postembolización-precurugía y las imágenes derechas al estudio postratamiento. De izquierda a derecha y de arriba abajo las imágenes pertenecen a los pacientes no. 1, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 13

Tabla 3. Comparación de las diferentes series publicadas sobre el tratamiento combinado de las MAVs cerebrales complejas

Autor (año.)	Pacientes grados III, IV, V S-M (no.)	Volumen medio (ml)	Complicaciones no incapacitantes - ERm ≤ 2 - (%)	Complicaciones incapacitantes -ERm ≥ 3 - (%)	Promedio de curación	Puntuación media inicial ERm	Puntuación media seguimiento ERm
Weber et al. ¹⁴ (2007)	21	13.88	33.3%	33.3%	≈ 100%	0.28	1.11
Natarajan et al. ¹⁵ (2008)	14	20.47	7.1%	28.6%	≈ 100%	-	0.86
Rodríguez-Boto et al. (2011)	13	46.99	15.4%	15.4%	100%	1.2	0.38

año.: año del estudio; S-M: Spetzler & Martin; no.: número; ERm: Escala de Rankin modificada

20,47 ml). Además, el promedio de las complicaciones incapacitantes es significativamente inferior en nuestros enfermos (15,4% frente a 33,3% y 28,6%). Sin embar-

go, cuando consideramos el pronóstico tras 6 meses de seguimiento, todos nuestros pacientes salvo uno se encuentran funcionalmente igual o incluso mejor que

antes de comenzar el tratamiento. En cualquier caso, este paciente que se encuentra peor tras la terapia es independiente, a día de hoy, para sus actividades de la vida diaria. Considerando la edad media de nuestra serie (34 años), el teórico riesgo acumulado de rotura de las MAVs y de resangrado cerebral, así como los resultados obtenidos en nuestro trabajo, puede concluirse que este manejo terapéutico es claramente superior a la propia historia natural de la enfermedad^{3,11,12}. Basados en nuestros resultados, proponemos el manejo multidisciplinar y en varios estadios de esta patología tan compleja y devastadora, el cual ha de llevarse a cabo siempre por un equipo experimentado al respecto.

En nuestra opinión, la principal limitación para el tratamiento de estas MAVs complejas es, a día de hoy, el

SRPPCN. Este síndrome es mucho más probable que se presente en las MAVs de alto flujo y gran volumen, como publicó Pasqualin et al.⁵. Dicha complicación apareció en 2 de nuestros pacientes pese al abordaje terapéutico en fases (tiempo medio entre dos embolizaciones de 24 días y entre la última embolización y la cirugía de 21 días) y al manejo intraoperatorio del sector venoso de la MAV que nosotros siempre seguimos, como hemos descrito previamente.

Finalmente, los resultados de este trabajo demuestran que no es necesaria la extirpación completa de todo el Onyx intravascular. Las ASDs realizadas al año de la intervención quirúrgica confirman que el material es perdurable y por tanto, no es necesaria su exéresis completa para garantizar la curación del paciente.

Bibliografía

1. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 65:476-483.
2. Spetzler RF, Ponce FA: A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2011; 114:842-849.
3. Han PP, Ponce FA, Spetzler RF: Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin Grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 2003; 98:3-7.
4. De Oliveira E, Tedeschi H, Raso J: Comprehensive management of arteriovenous malformations. *Neurol Res* 1998; 20:673-683.
5. Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, Rosta L, Scienza R, Da Pian R: The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1991; 28:370-379.
6. Chaloupka JC, Huddle DC, Alderman J, Fink S, Hammond R, Vinters HV: A reexamination of the angiotoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:401-410.
7. Molyneux AJ, Coley SC: Embolization of spinal cord arteriovenous malformations with an ethylene vinyl alcohol copolymer dissolved in dimethyl sulfoxide (Onyx liquid embolic system). Report of two cases. *J Neurosurg* 2000; 93 [Suppl 2]:304-308.
8. Murayama Y, Viñuela F, Ulhoa A, Akiba Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Vinters HV, Greff RJ: Nonadhesive liquid embolic agent for cerebral arteriovenous malformations: Preliminary histopathological studies in swine rete mirabile. *Neurosurgery* 1998; 43:1164-1175.
9. Siekmann R: Basics and principles in the application of Onyx LD liquid embolic system in the endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Intervent Neuroradiol* 2005; 11:131-140.
10. Weber W, Kis B, Siekmann R, Kuehne D: Endovascular treatment of intracranial arteriovenous malformations with Onyx: Technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:371-377.
11. Laakso A, Dashti R, Juvela S, Niemela M, Hernesniemi J: Natural history of arteriovenous malformations: presentation, risk of hemorrhage and mortality. *Acta Neurochir Suppl* 2010; 107:65-69.
12. Laakso A, Dashti R, Juvela S, Isarakul P, Niemela M, Hernesniemi J: Risk of hemorrhage in patients with untreated Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: a long-term follow-up study in 63 patients. *Neurosurgery* 2010; 68:372-378.
13. Jahan R, Muryama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinters HV, Viñuela F: Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinicopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery* 2001; 48:984-995.
14. Weber W, Kis B, Siekmann R, Jans P, Laumer R, Kühne D: Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurgery* 2007; 61:244-252.
15. Natarajan SK, Ghodke B, Britz GW, Born DE, Sekhar LN: Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with onyx: single-center experience and technical nuances. *Neurosurgery* 2008; 62:1213-1226.

Cefaleas primarias y terapias manuales. Referencias bibliográficas

Primary headaches and manual therapies use. Bibliographical references

Gemma Victoria Espí-López

Departamento de Fisioterapia. Universidad de Valencia

Correspondencia

Gemma Victoria Espí López

Departament de Fisioteràpia. Facultat de Fisioteràpia. Universitat de València

C/ Gascó Oliag, 3 - 46010 Valencia

Gemma.Espi@uv.es

Recibido: 15 – XI – 2012

Aceptado: 18 – XII - 2012

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.01.21

Resumen

Objetivos. Revisar la situación actual de las terapias manuales y la fisioterapia en el tratamiento de las cefaleas primarias, especialmente en la cefalea tensional y la migraña, su presencia en la investigación médica, relación con las terapias farmacológicas y relaciones entre cefaleas primarias, efectos adversos y ámbito laboral.

Método. Se revisan las publicaciones médicas contenidas en Pub-Med sobre cefaleas primarias, sus diferentes tratamientos farmacológicos sintomáticos y preventivos, uso de la fisioterapia y aspectos laborales considerados de mayor interés.

Resultados. En cefalea tensional y tratamiento fisioterápico se encontraron: 189 estudios sobre terapia física, 71 de terapia manual y 12 sobre manipulación vertebral. En migraña: 580 estudios con terapia física y 25 con manipulación vertebral. La cefalea crónica y la migraña registraron más estudios con tratamiento preventivo que sintomático. En aspectos laborales, existen: 132 estudios relacionados con discapacidad, 5 con factores de riesgo laboral, 8 con coste laboral y 15 con salud laboral. En migraña: 975 relacionados con discapacidad, 441 con deficiencia, 21 con factores de riesgo laboral, 29 con coste laboral y 34 con medicina del trabajo.

Conclusiones. Predominan las investigaciones sobre migraña frente a cefalea tensional y en ambos casos se valoran las terapias de manipulación manual. En migraña y cefalea crónica predominan los estudios sobre tratamientos preventivos. En aspectos laborales, son escasos los estudios relacionados con coste y riesgo laboral tanto en cefalea tensional, como en migraña, por lo que parece recomendable profundizar en los aspectos de investigación que valoren la interrelación con el trabajo.

Palabras clave: Cefalea tensional, terapias físicas, terapia manual, manipulación vertebral.

Abstract

Objectives. To review the current situation of manual therapies and physiotherapy in the treatment of primary headaches, especially tension-type headache and migraine, and the presence of these therapies in medical research, their relationship with drug therapies and the connections between primary headaches, adverse effects and work environment.

Method. A systematic review of medical publications on primary headaches, their different preventive and symptomatic drug treatments, the use of physiotherapy and work-related issues considered of greatest interest was carried out in Pub-Med.

Results. Regarding tension-type headache and physiotherapy treatment, findings were as follows: 189 publications about physical therapy, 71 on manual therapy and 12 on spinal manipulation. As for migraine, there were 580 studies about physical therapy and 25 on spinal manipulation. Concerning chronic headache and migraine, there were more studies about preventive treatment than symptomatic treatment. Regarding work-related issues, there were 132 publications about disability, 5 on occupational risk factors, 8 about work-related expenses and 15 on occupational health. As for migraine: 975 about disability, 441 on handicap, 21 on occupational risk factors, 29 about work-related expenses and 34 on occupational medicine.

Conclusions. There are more research publications on migraine than on tension-type headache, and in both cases manual manipulation therapies are assessed. Regarding migraine and chronic headache, studies about preventive treatments are predominant. On work-related issues, there are few studies related to occupational risk and work-related expenses, both on tension-type headache and on migraine. In conclusion, it seems reasonable to examine in greater detail those aspects of research assessing the interconnection with work environment.

Key words: Tension-type headache, Physical therapy, Manual therapy, Spinal manipulation

Introducción

Las cefaleas primarias son una de las principales causas de consulta en atención primaria, siendo las más prevalentes la cefalea tensional, la migraña y la cefalea en racimos¹. Todas ellas repercuten notablemente en calidad de vida y en aspectos laborales, sin olvidar el coste socio-económico que representan², especialmente la migraña y la cefalea tensional.³ En los últimos años se ha incrementado la prevalencia de cefalea crónica, asociada o no al sobreuso de medicación, constituyendo una entidad de difícil manejo clínico y altamente discapacitante⁴.

La sociedad internacional de cefaleas (IHS)⁵ realizó en el 2004 una clasificación de los distintos tipos de cefaleas, así como de sus características diagnósticas de consenso, revisada posteriormente en 2006⁶, que sirve en el momento actual de referencia clínico-diagnóstica. En la cefalea tensional, dado que su etiología se desconoce, el diagnóstico recae exclusivamente en los datos clínicos sin pruebas complementarias que lo avalen, realizándose con frecuencia por exclusión con otras entidades clínicas, pudiendo estar asociada o no a sensibilidad pericraneal, con dolor de intensidad media a moderada y ocasionalmente asociada a sintomatología neurológica leve⁷. En el caso de la migraña aparecen manifestaciones prodrómicas antes del comienzo del dolor de cabeza, se caracteriza por la repetición de ataques altamente invalidantes, con manifestaciones de disfunción vegetativa y, con frecuencia, agravada con cuadros de ansiedad y depresión⁸. En la cefalea en racimos, el dolor es intenso y los brotes pueden prolongarse durante semanas o meses, con intervalos sin dolor de semanas, meses o incluso años, se acompaña también de diversos síntomas añadidos, especialmente lagrimeo ipsilateral.⁹ El papel que puede desempeñar la fisioterapia en las cefaleas primarias parece evidente si se considera que no tienen una causa concreta que las motive y que, en cualquier caso, la contractura de la musculatura pericraneal y el estrés desempeñan un papel fundamental en su fisiopatología, con participación de mecanismos de sensibilización central y periférica, que justifican la presencia de hipersensibilidad dolorosa pericraneal y un umbral del dolor disminuido.¹⁰

Resulta difícil conocer con precisión en qué punto está la investigación médica en una materia concreta y su difusión en las publicaciones científicas. Para simplificarlo, se recurre habitualmente a realizar búsquedas bibliográficas en la que está considerada como la base médico-científica de referencia: Pub-Med. En el tema que aquí ocupa respecto a la aplicación concreta de técnicas fisioterapias en estas patologías, en los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre el tratamiento de las cefaleas primarias mediante estas terapias físicas, sin embargo, no se sabe el ámbito terapéutico queda por estudiar, hacia dónde apuntan los estudios más recientes y cuál ha sido la evolución en el tiempo. Exis-

ten tratamientos extensamente valorados, mientras que otros han sido estudiados con menor frecuencia o bien no se han realizado en un ámbito terapéutico concreto. En otros casos la diversidad de la nomenclatura utilizada puede sesgar la búsqueda bibliográfica en tratamientos empleados¹¹⁻¹³.

El primer objetivo de este estudio es poner de manifiesto la presencia que en la bibliografía médica publicada y a través de Pub-Med tienen las cefaleas primarias, más concretamente la cefalea tensional, la migraña y las cefaleas crónicas, así como su respuesta a las terapias farmacológicas preventivas y sintomáticas, destacando el papel de apoyo que puede aportar la fisioterapia y las terapias manuales en su manejo terapéutico. En segundo lugar, establecer relaciones entre cefaleas primarias y repercusión laboral y como se refleja el estudio de esta relación en la bibliografía médica.

Material y métodos

Se ha realizado de inicio una búsqueda bibliográfica en Pub-Med, recurriendo al uso de las palabras clave contenidas en dichas publicaciones y referidas específicamente a cefaleas primarias, asociando posteriormente estas patologías a los otros conceptos objeto del estudio. Se recurre para ello al uso de Descriptores en Ciencias de la Salud (DEsC), como palabras o expresiones del lenguaje utilizadas por el constructor del tesauro para designar los conceptos representativos del documento y las preguntas utilizadas por el indizador. Se llevó a cabo una revisión sistemática durante el mes de mayo de 2012 en las bases de datos de Pub-Med, incluyendo estudios sobre cefaleas primarias, tratamientos sintomáticos y preventivos, técnicas de fisioterapia utilizadas y repercusión laboral, sin límite de antigüedad. Los descriptores utilizados se muestran en la **tabla 1**.

Diseño y extracción de resultados

- En primer lugar se realizó una búsqueda solo con la palabra *Tension-type headache* y posteriormente se le añadió las siguientes opciones: *manual therapy, manipulation therapy, physical therapy, vertebral manipulation, cervical manipulation*.
- En segundo lugar se realizó la búsqueda con la palabra *Migraine* y posteriormente se le sumaron las mismas opciones terapéuticas: *manual therapy, manipulation therapy, physical therapy, vertebral manipulation, cervical manipulation*.
- En tercer lugar se aplicó una búsqueda sobre *Cefaleas primarias y tratamientos farmacológicos* con las palabras: *Tension-type headache and symptomatic treatment o preventive treatment; Chronic headache and symptomatic treatment o preventive treatment; Migraine and symptomatic treatment o preventive treatment; Headache and symptomatic treatment o preventive treatment*.

Tabla 1. Revisión bibliográfica (Pub-Med): cefaleas primarias, terapias físicas y aspectos laborales

Términos de búsqueda	Número publicaciones	Primer-Último año
Cefalea tensional y terapias fisioterápicas		
Tension-type headache	2506	1947-2012
Tension-type headache and manual therapy	71	1996-2012
Tension-type headache and manipulation therapy	60	1993-2012
Tension-type headache and physical Therapy	189	1989-2011
Tension-type headache and vertebral manipulation	12	1995-2006
Tension-type headache and cervical manipulation	31	1995-2011
Migraña y terapias fisioterápicas		
Migraine	25597	1888-2012
Migraine and manual therapy	115	1963-2012
Migraine and manipulation therapy	98	1949-2012
Migraine and physical Therapy	580	1953-2012
Migraine and vertebral manipulation	25	1959-2012
Migraine and cervical manipulation	51	1959-2012
Cefaleas primarias y tratamientos farmacológicos		
Tension-type headache and symptomatic treatment	78	1961-2012
Tension-type headache and preventive treatment	77	1992-2012
Chronic headache and symptomatic treatment	658	1949-2012
Chronic headache and preventive treatment	717	1958-2012
Migraine and symptomatic treatment	388	1950-2012
Migraine and preventive treatment	663	1950-2012
Headache and symptomatic treatment	1356	1949-2012
Headache and preventive treatment	721	1966-2012
Cefalea tensional y aspectos laborales		
Tension-type headache and occupational medicine	27	1992-2011
Tension-type headache and occupational health	15	1992-2011
Tension-type headache and absenteeism	23	1989-2012
Tension-type headache and occupational cost	8	1997-2008
Tension-type headache and disability	132	1989-2012
Tension-type headache and impairment	53	1990-2011
Tension-type headache and occupational risk factor	5	1992-2003
Migraña y aspectos laborales		
Migraine and occupational medicine	34	1961-2010
Migraine and occupational health	78	1980-2012
Migraine and absenteeism	126	1973-2012
Migraine and occupational cost	29	1994-2011
Migraine and disability	975	1918-2012
Migraine and impairment	441	1961-2012
Migraine and occupational risk factor	21	1985-2011

Revisión realizada el 12 de mayo de 2012.

Fuente: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Descriptores: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

- En cuarto lugar, se buscaron los estudios existentes sobre *Cefalea tensional y aspectos laborales* con las palabras: *Tension-type headache and occupational medicine; and occupational health; and absenteeism; and occupational cost; and disability; and impairment; and occupational risk factor.*
- Finalmente, se buscaron los estudios existentes sobre *Migraña y aspectos laborales* con las palabras: *Migraine and occupational medicine; and occupational health; and absenteeism; and occupational cost; and disability; and impairment; and occupational risk factor.*

Resultados

Los resultados encontrados tras la revisión mostraron que respecto a la cefalea tensional (*Tension-type hea-*

dache) existen 2.506 estudios desde 1947. Cuando la búsqueda se realizó asociando descriptores relacionados con el tipo de tratamiento fisioterápico empleado, encontramos numerosos estudios sobre terapia física (physical therapy) (189) desde 1989 hasta 2011, siendo menos numerosos los que se relacionan con manipulación vertebral (vertebral manipulation) (12) desde 1995 hasta 2006. La búsqueda sobre migraña (migraine) mostró 25.597 resultados desde 1988 hasta 2012. En cuanto a los tratamientos fisioterápicos para la migraña, se han realizado mayor número de estudios con physical therapy (580) desde 1953 hasta 2012 y solo 25 con manipulación vertebral (*vertebral manipulation*) desde 1959 hasta 2012.

Respecto a las cefaleas primarias y sus tratamientos farmacológicos, sintomáticos y preventivos, son nume-

rosos los estudios en ambos casos, pero en cefalea tensional son inferiores que en migraña, si bien se dedican por igual a ambos tipos de tratamiento. En cefalea crónica (*chronic headache*) y en migraña (*migraine*) se registraron más estudios con tratamiento preventivo que sintomático; en cefalea como concepto genérico (*headache*), se encontraron más estudios con tratamiento sintomático (1356) que preventivo (721) con una diferencia cuantitativa importante, todos se llevados a cabo entre 1949 y 2012.

En la búsqueda sobre cefalea y aspectos laborales de interés, relacionando la cefalea tensional con discapacidad (*Tension-type headache and disability*) es donde se encontró un mayor número de estudios (132) desde 1989 hasta 2012, sin embargo solo 5 estudios fueron encontrados cuando se buscan relaciones con factores específicos de riesgo laboral (*occupational risk factor*) publicándose éstos desde 1992 hasta 2003, solo hay 8 estudios relacionados con el coste laboral (*occupational cost*) desde 1997 hasta 2008. Existen 15 estudios que relacionan con salud laboral (*occupational health*) desde 1992 hasta 2011. Cuando se realizó la búsqueda con la migraña, se encontraron mayor número de estudios al asociarla con discapacidad (*disability*) (975) desde 1918

hasta 2012 o con deficiencia (*impairment*) (441) desde 1961 hasta 2012, y un número mucho menor cuando se relacionó la migraña con factores de riesgo laboral (*occupational risk factor*) (21) desde 1985 hasta 2011, con coste laboral (*occupational cost*) (29) desde 1994 hasta 2011 o con medicina del trabajo (*occupational medicine*) (34) desde 1961 hasta 2010. En la **tabla 1** y en las **figuras 1 a 6** se muestran los resultados obtenidos.

Discusión

Como resultados de esta revisión en la literatura médica sobre cefaleas primarias, vemos que en lo que se refiere a cefalea tensional existen un gran número de publicaciones cuando buscamos sobre el concepto genérico de cefalea tensional y, además, son publicaciones precoces en su aparición, ya que la primera de ellas es de 1947. Respecto a estudios que incluyen terapias fisioterápicas asociadas a cefalea tensional, se obtiene un mayor número de resultados cuando se relaciona con terapia física, siendo menores los resultados obtenidos con otras terapias de gran interés terapéutico en estas patologías como la terapia manual, terapia manipulativa, manipulación cervical y manipulación vertebral. Cabe señalar que con este

Figura 1. Porcentaje de publicaciones-Pub-Med-Terapias físicas en cefalea tensional (tensión type-headache)

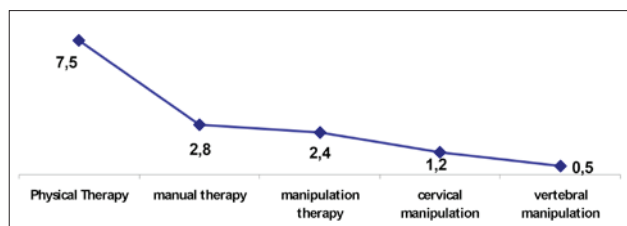


Figura 2. Porcentaje de publicaciones-Pub-Med-Terapias físicas en Migraña (migraine)

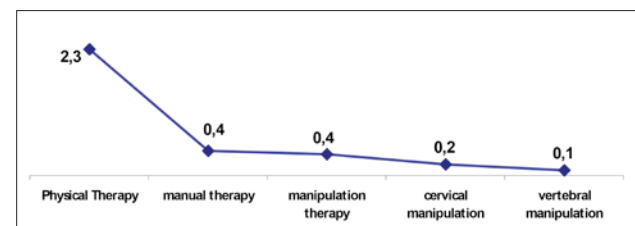


Figura 3. Número de publicaciones Médicas-Pub-Med-Cefalea Primarias y Tratamientos sintomáticos (symptomatic treatment)

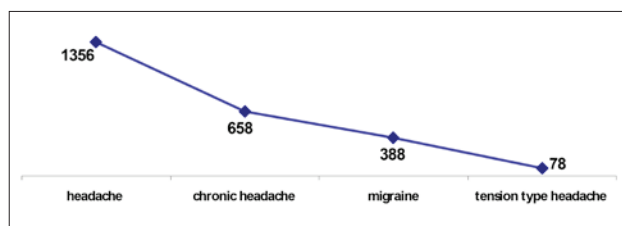


Figura 4. Número de publicaciones Médicas-Pub-Med-Cefalea Primarias y Tratamientos preventivos (preventive treatment)

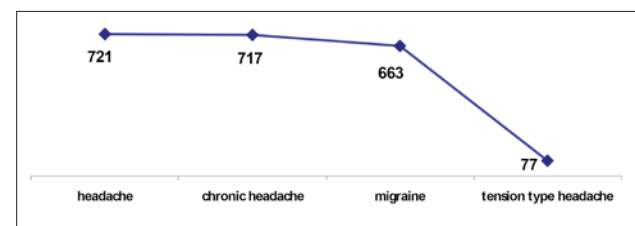


Figura 5. Publicaciones -Pub-Med-Cefalea Tensional (tensión type-headache) y aspectos laborales

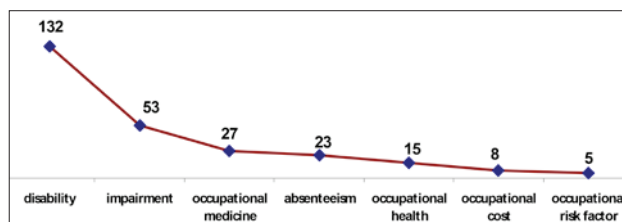
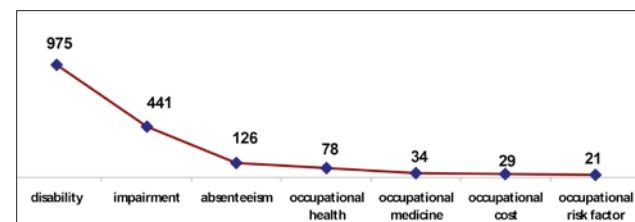


Figura 6. Publicaciones -Pub-Med-Migraña (migraine) y aspectos laborales



último término no existen estudios publicados desde el año 2006. Teniendo en cuenta la suma de los estudios que incluyen manipulación (103), el ámbito donde existen menor número de estudios, por lo tanto un déficit de los mismos, sería en los que versan sobre terapia manual. En este sentido, la terapia manual constituye una herramienta que aborda la exploración y tratamiento tanto de las articulaciones como la musculatura cervical y pericraneal que, frecuentemente se ve afectada en las cefaleas primarias, por lo tanto sería interesante incrementar los estudios que demostrasen la eficacia de este tratamiento¹². Por otro lado, los estudios sobre migraña mostraron más resultados que los hallados sobre cefalea tensional y son también más recientes, siendo el primero de 1888. Se han realizado mayor número de estudios con *terapia física*, siendo algo menores los realizados sobre terapia manual, terapia manipulativa, manipulación cervical, y manipulación vertebral, si bien todos ellos se han mantenido actualizados hasta 2012. Realizando la suma, al igual que en el caso anterior de los estudios que incluyen el concepto de manipulación (174), quedaría de manifiesto que son más estudios que los que incluyen terapia manual, por lo tanto, de nuevo queda un ámbito deficitario para estudiar la migraña en lo que respecta a su relación terapéutica con la terapia manual. A pesar de que son más los estudios realizados sobre migraña y terapia manual que sobre cefalea tensional, sigue siendo un terreno deficitario en publicaciones, siendo igualmente necesario profundizar en este tipo de tratamiento y su reflejo en publicaciones¹³. En este sentido destacar que la terapia manual o fisioterapia manual también engloba manipulaciones vertebrales, aunque más bien se trata de técnicas de movilización articular y no siempre de maniobras de alta velocidad. Trata de normalizar las condiciones neuro-músculo-esqueléticas basándose en el razonamiento clínico, pero principalmente, comprende técnicas manuales que incluyen masaje, estiramientos de los diferentes grupos musculares, movilizaciones articulares, neuromeningeas, fasciales y viscerales. Diferentes revisiones realizadas en los últimos años incluyen varias de éstas técnicas manuales aplicadas en el tratamiento de la cefalea tensional o migraña para determinar su eficacia^{11,13,14}.

Respecto a los tratamientos farmacológicos sintomáticos y preventivos utilizados en cefaleas primarias son numerosos los estudios existentes cuando hablamos de cefaleas en su conjunto, si bien este término es muy amplio, ya que incluye todas las cefaleas sin especificar, además de las concretamente revisadas en este trabajo. La cefalea crónica también mostró más resultados, que los obtenidos con migraña o cefalea tensional, lo que confirma la preocupación que el manejo terapéutico de estos pacientes implica para los clínicos y la búsqueda de tratamientos que favorezcan la mejoría de estos pacientes en los que los resultados con la terapia farmacológica, en un número elevado de pacientes, no logra controlar la sintomatología y donde el uso de estas técnicas físicas podría mejorar su calidad de vida, integración

socio-laboral y reducir el consumo de fármacos y con ello los efectos adversos de ellos derivados¹⁵⁻¹⁷.

Respecto a los tratamientos preventivos son más estudiados que los sintomáticos en la cefalea crónica y la migraña. De nuevo, la cefalea tensional muestra menor número de estudios respecto a otras cefaleas, tanto en los preventivos como en los sintomáticos. Si bien estos son muy actuales y se llevan realizando desde 1949 hasta la actualidad. Estos resultados pueden deberse a que el tratamiento con fármacos sintomáticos para la cefalea tensional como los AINES (ibuprofeno y naproxeno sódico) son efectivos y bien tolerados¹⁸, y a menudo el propio paciente se automedica sin acudir a consulta de atención primaria¹⁹⁻²⁰. Minero et al.¹⁷ llevaron a cabo un estudio sobre la eficacia del sumatriptán para el alivio de las cefaleas primarias que incluyeron pacientes con migraña, migraña probable o cefalea tensional, mostrando su efectividad. En cuanto a medicaciones de interés específico, destaca el uso de antidepresivos tricíclicos como muy utilizados para el tratamiento de la cefalea tensional y migraña crónica, siempre teniendo en cuenta sus efectos adversos y repercusión laboral²¹⁻²⁴. Millea y Broddie²⁵ señalaron que amitriptilina es eficaz en la reducción de los síntomas de la cefalea tensional, si bien el problema fundamental es elegir el fármaco adecuado e individualizado que resulte más eficaz para cada paciente, con lo que sería necesario incrementar los estudios sobre el uso de este tipo de terapias.

Aspecto de especial interés en este trabajo es la búsqueda de relaciones entre cefalea y aspectos laborales. Vemos como, la discapacidad relacionada con cefalea tensional ha sido objeto de numerosos estudios (132) siendo el primero de ellos en 1989 y manteniéndose actualizados los estudios hasta el momento actual 2012, lo que muestra la preocupación por esta temática relativa a limitaciones, sin embargo solo se encuentran 5 estudios concretos que relacionan la patología con factores de riesgo laboral, el primero relativamente reciente, en 1992 y el último encontrado de 2003, lo que indica que la preocupación por este tema ha sido relativamente tardía y carece de actualización en los últimos años. Son 8 los estudios relacionados con coste laboral, el primero de 1997 y el último de 2008, también tardíos en su aparición y carecen de actualización desde hace 4 años, probablemente por la dificultad en su realización y obtención de resultados. Se encuentran solo 15 estudios relacionando específicamente la patología con la salud laboral, muy recientes en su aparición, el primero en 1992 y la última publicación en 2011. Las publicaciones sobre absentismo laboral en cefalea tensional son escasas, probablemente debido a que la intensidad del dolor es de intensidad moderada y los fármacos sintomáticos son efectivos y bien tolerados, con lo que no parece llamar la atención en exceso la falta al trabajo por este motivo. Sin embargo esta patología presenta importantes limitaciones cuando se cronifica. Según Scher et al.²⁶ la cefalea crónica afecta entre un 4 y un 5% de la

población en general y según Felício et al.² el diagnóstico más frecuente de cefalea primaria crónica es la migraña (37,98%), por encima de la cefalea tensional (22,65%) y en menor medida la cefalea en racimo (2,73%), produciéndose repercusiones en el ámbito laboral, social, en las actividades de la vida diaria, y en la calidad de vida. Un estudio realizado en 2010 con 84 pacientes mostró que el absentismo laboral en la cefalea tensional no es muy alto (0,65 días al mes) comparándolo con otras cefaleas, sin embargo el porcentaje respecto a la disminución de la productividad si lo es (67,32%)¹².

Cuando se realizó la misma búsqueda pero respecto la migraña, se encontraron mayor número de estudios al relacionarlo con discapacidad (975), siendo el primero en 1918 y estando actualizados hasta 2012, pero cuando se relacionó migraña con aspectos laborales, al igual que ocurre con la cefalea tensional, el número de estudios se reduce notablemente, si bien es mayor que en cefalea tensional (441), comienzan en 1961 y se mantienen actualizados hasta 2012. También son escasos los estudios encontrados al relacionar la migraña con factores de riesgo laboral (21), el primero de ellos parte de 1985, siendo el último relativamente reciente, de 2011. En cuanto al coste laboral por esta patología, son pocos los estudios (29) y recientes, de 1994 hasta 2011 e igual ocurre al relacionar esta patología con medicina laboral, con pocas publicaciones y poco actualizadas (34) desde 1961 hasta 2010. Así como en la cefalea tensional el absentismo laboral no preocupa en exceso con solo 23 estudios desde 1989 hasta la actualidad, en la migraña sí es importante este aspecto (126) manteniéndose actualizados desde 1973 hasta 2012, probablemente por la mayor intensidad del dolor resultando más incapacitante para las actividades laborales. En esta línea de trabajo está el estudio de Stovner et al.²⁷ que realizaron un estudio sobre la prevalencia de cefaleas en Europa durante un año. La proporción de adultos en Europa con dolores de cabeza fue el 51%, de los que el 14% padecían migraña y el 4% cefalea crónica. Demostraron que la cefalea crónica y la migraña se sucedían en las edades más productivas, entre los 20 y 50 años, disminuyendo de forma importante la calidad de vida, y el 15% de la muestra con cefalea faltaron al trabajo por el dolor.

Si bien los resultados son una mera aproximación a la realidad que rodea estas patologías, la revisión de la presencia

de estas patologías en la bibliografía médica y las relaciones establecidas entre los términos de la búsqueda, permite partir de unos datos objetivos que pongan de manifiesto aquellas áreas relacionadas con estas patologías donde se muestran aspectos más deficitarios en cuanto a los estudios realizados y las aportaciones que, desde el ámbito de la fisioterapia y desde la medicina ocupacional se pueden realizar de forma conjunta con otras especialidades implicadas con el objetivo común de la mejora clínico asistencial, de la mejora en la calidad de vida de los afectados y de la potencial aportación a una reducción en los costes indirectos ligados a estas enfermedades al incluir el apoyo de las terapias físicas en su tratamiento.

Este estudio pone de manifiesto la presencia que tienen las cefaleas primarias en la bibliografía médica publicada, especialmente la cefalea crónica, la cefalea tensional y la migraña, y su relación con las terapias utilizadas en fisioterapia como apoyo en su manejo terapéutico y los aspectos farmacológicos. De igual forma, se han establecido las relaciones entre cefaleas primarias y ámbito laboral, destacando las diferencias relacionadas con el coste laboral y el riesgo laboral. Si bien todas ellas son escasamente numerosas y en algunos casos poco actualizadas, especialmente en la cefalea tensional destaca la escasa ocupación al estudio de los costes laborales de estas patologías y la influencia que sobre ellas pueden tener los factores del riesgo laboral.

Vistos los resultados, sería recomendable en el futuro incrementar los estudios sobre tratamientos con terapia manual y, dentro de las terapias manipulativas, destacar el papel que la manipulación vertebral puede desempeñar y reflexionar sobre la escasa actualización en trabajos relacionados con estas terapias en el tratamiento de la cefalea tensional y la migraña. Consideramos interesante profundizar en las implicaciones laborales de cefalea tensional, y migraña: riesgos laborales, costes laborales, aportaciones desde la salud ocupacional y el papel preventivo, de apoyo y control de estas patologías desde la medicina del trabajo.

Financiación. Este estudio no ha sido financiado por ninguna institución.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Volcy-Gómez M. The impact of migraine and other primary headaches on the health system and in social and economic terms. *Rev Neurol*. 2006;43(4):228-235.
2. Felício AC, Bichuetti DB, Celso dos Santos WA, Godeiro CO, Marin LF, Carvalho DS. Epidemiology of primary and secondary headaches in a Brazilian tertiary-care center. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2006;64(1):41-4.
3. Lenssinck MLB, Damen L, Verhagen AP, Berber MY, Passchier J, Koes BW. The effectiveness of physiotherapy and manipulation in patients with tension-type headache: a systematic review. *Pain*. 2004;112:381-7.
4. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. The natural history of headache: predictors of onset and recovery. *Cephalalgia* 2006;26:1080-8.
5. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):1-160.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*. 2006;26:742-6.
7. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. *BMJ*. 2008;336(7635):88-92.
8. Samaan Z, MacGregor EA, Andrew D, McGuffin P, Farmer A. Diagnosing migraine in research and clinical settings: The validation of the Structured Migraine Interview (SMI). *BMC Neurology*. 2010;10:1-7.
9. Leroux E, Ducros. Cluster headache. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:20:1-11.
10. Serrano C, Andrés del Barrio MT, Sánchez MJ. Cefalea de tensión. *Medicine*. 2007;9(70):4473-79.
11. Fernández de las-Peñas C., Alonso-Blanco C., Cuadrado M.L. Miangolarra J.C., Barriga F.J., Pareja J.A. Are Manual Therapies Effective in Reducing Pain From Tension-Type Headache?. *Clinical Journal of Pain*. 2006; 22(3):278-85.
12. Espí GV, Gómez A. Aspectos epidemiológicos del dolor en pacientes con cefalea tensional. *Medicina Balear*. 2010;25(2):15-22.
13. Chaibi A, Tuchin PJ, Bjørn M. Manual Therapies for migraine: a systematic review. *J Headache Pain*. 2011;12(2): 127-33.
14. Di Fabio RP. Efficacy of Manual Therapy. *Phys Ther*. 1992;72:853-64.
15. Yusta A. Tratamiento farmacológico de las cefaleas. *Medicine*. 2003;8(120):6434-43.
16. Yusta A, Vázquez JM. Protocolo diagnóstico de la cefalea crónica. Tratamiento de la cefalea tensional. *Medicine*. 2003;8(93):5059-62.
17. Minero JR, Smith SW, Moore J. Sumatriptan for the treatment of undifferentiated primary headaches in the ED. *Am J Emerg Med*. 2007; 25:60-64.
18. Diamond S, Balm TK, Freitag FG. Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clinical Pharmacology and therapeutics*. 2000;68(3):312-8.
19. Quesada-Vázquez AJ, Contreras-Maure LJ, Álvarez-Aliaga A, Traba-Tamayo ER. Prevalencia de cefaleas primarias en una población rural cubana. *Rev Neurol*. 2009;49:131-4.
20. Díaz S, Colomina L, Rodrigo A, Castillo E, Moltó JM, Lacruz L, Garcés M. Repercusión de la cefalea percibida por los pacientes mediante la escala HIT-6. Evolución intrapaciente tras el paso por una unidad de cefalea. *Comunicaciones orales de la Sociedad Española de Neurología* 2008. *Neurología*. 2008;23(10):617-25.
21. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache. *Rev Neurol* 2005; 161(6-7):720-2.
22. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 20;(3):CD002919.
23. Medina O, Arango C, Ezpeleta D. Fármacos antidepresivos en el tratamiento de la cefalea tensional. *Med Clin*. 2008;130(19):751-6.
24. Vicente-Herrero MT, et al. Migraña crónica y trabajo. Riesgos laborales y aspectos preventivos. *Semergen*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2012.10.006>
25. Millea PJ, Brodie JJ. Tension-Type Headache. *Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin. American Family Physician* 2002;66(5):5-15.
26. Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38:497-506.
27. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2010;11:289-99.

■ ■ | Siempre,
estaremos a su lado



Para ocuparnos de su salud en su crecimiento, en su juventud y en todas las etapas de la vida.

Esa es una realidad para cuantos han nacido con nosotros y siguen confiando a ASISA el cuidado de su salud.

Para ASISA es una satisfacción y un estímulo que queremos compartir con cuantos integran nuestro cuadro médico. Es una forma de entender la asistencia sanitaria que nos distingue y constituye una de las señas de identidad de nuestra Compañía.

- asisa **salud**
- asisa **plus**
- asisa **autónomos**
- asisa **empresas**
- asisa **dental**
- asisa **hospitalización**
- asisa **accidentes**
- asisa **previsión**

Y ahora también:

asisa
vida

asisa 
Somos médicos

asisa **Baleares** Pere Dezcallar i Net, 10 • 07010 Palma de Mallorca • Tels: 971 72 24 46/ 971 71 46 84 • e-mail: jvillar@asisa.es

asisa **contrata** 901 10 10 10 | asisa **informa** 902 010 010 | asisa.informacion@asisa.es · www.asisa.es

ORIGINAL

Caso clínico-patológico: varón con miocardiopatía e insuficiencia cardiaca rápidamente progresiva

Clinico-pathologic case: male with myocardiopathy and rapidly progressive cardiac failure

Luisa Martín Fajardo¹, Bartomeu Colom Oliver², Marta Noris Mora³, Manuel del Río Vizoso¹, Carles Saus Sarrias², Andrés Grau Sepúlveda³

Servicio de ¹Medicina Interna, ²Anatomía Patológica y ³Cardiología, Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a Domicilio, Planta 0, módulo F.

Hospital Universitario Son Espases.

Carretera de Valldemossa, 79

07010 Palma de Mallorca.

Recibido: 22 – XII – 2012

Aceptado: 16 – I – 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.01.29

Resumen

Se presenta el caso de un varón de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Fumó durante más de 40 años, actualmente exfumador. Sin antecedentes familiares de patología cardíaca. En diciembre de 2011 presenta disnea progresiva a los moderados-mínimos esfuerzos que le obliga a acudir en diversas ocasiones a los servicios de urgencias. Se le diagnostica de neumonía del lóbulo medio del pulmón derecho e inicia tratamiento antibiótico empírico. El paciente acude recientemente a Urgencias por edema en miembros inferiores y aumento de peso. Tras ingresar, la evolución inicial es buena y muestra mejora de la disnea y reducción del edema. Se realiza una prueba específica que proporciona el diagnóstico y se inicia el tratamiento correspondiente. El caso se presenta en el foro de las sesiones clinicopatológicas del Hospital Son Espases

Palabras clave: amiloidosis, insuficiencia cardiaca diastólica, patrón restrictivo, rojo congo.

Abstract

The case is that of a 66 year old male, with no known drug allergies. He is an ex smoker for over 40 years. He has no family history of heart disease. In December/2011 he present with progressive dyspnea at moderate-small efforts and is admitted several times to the ER. He is diagnosed with right middle lobe pneumonia, and an empiric antibiotic treatment is started. The patient is recently admitted to the ER for increased edema of the lower limbs and weight gain. After admission, the initial evolution is good, showing improvement of his dyspnea and reduction of the edema. An specific test is ordered that provides a diagnosis and treatment is established accordingly.

The case is discussed in the context of a clinico-pathologic general session at Hospital Son Espases

Key words: amyloidosis, diastolic cardiac insufficiency, restrictive pattern, congo red.

Caso clínico

Varón de 66 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Ex fumador desde hace más de 40 años. Enolismo de grado ligero. No presenta hipertensión arterial ni Diabetes Mellitus. Cifras de colesterol en el límite. No antecedentes familiares de cardiopatía. Colectectomizado. Herniorrafia umbilical. Hipertrofia benigna de próstata.

Situación basal: clase funcional II de la NYHA. Disnea a moderados esfuerzos (es capaz de caminar 1.5 horas por llano y despacio sin problemas, sube 1 piso de escaleras). No presenta ortopnea ni episodios de disnea paroxística nocturna (DPN).

Tratamiento habitual: Bisoprolol 2.5 mg 1/2 comp/24h, Ivabradina 5 mg 1/2-0-1/2, Furosemida 40 mg 1-1-0, Enalapril 5mg 1/2-0-0, Fluoxetina 20mg 1-0-0, Dutasteride/Tamsulosina 0,5/0.4 mg 1-0-0, Zolpidem 10mg 0-0-1

En diciembre de 2011 inicia cuadro de disnea progresiva por el que consultó en varias ocasiones en Urgencias. Presentaba disnea a moderados-pequeños esfuerzos junto con derrame pleural, atribuyéndose el proceso a neumonía de lóbulo medio derecho, recibiendo tratamiento antibiótico empírico.

En enero de 2012 aparecen de forma progresiva edemas en EEII por los que es valorado en su hospital de área. El ecocardiograma transtorácico mostraba hipertrofia ventricular izquierda severa (SIV 20mm y PP 18mm) con función sistólica de ventrículo izquierdo en el límite (FE 49%), patrón diastólico restrictivo con E/Ea de 23 e IT ligera con gradiente VA derecho de 37 mmHg, VCI 23mm y dilatación de ventrículo derecho, sugestivo de hipertensión pulmonar moderada. La determinación de NT-proBNP fue de 9000 pg/ml.

Se inicia tratamiento tónico-deplectivo con IECAs, diuréticos, antialdosterónicos y betabloqueantes, inicialmente con buena repuesta, aunque con el paso del tiempo va precisando dosis mayores de diuréticos para controlar los edemas.

En marzo de 2012 se realiza RMN cardíaca que confirma la hipertrofia miocárdica biventricular asociada a derrame pericárdico y pleural derecho. Hiperintensidad de señal global del miocardio en las secuencias de realce tardío, con imposibilidad de inversión de la señal.

Enfermedad Actual

Acude a Urgencias por aumento de edemas en MMII y ganancia de peso. El paciente refiere desde hace 2 días aumento de los edemas en MMII, ganancia de 2 kg de peso y aparición de edemas en muslos y genitales. Refiere también disminución de la diuresis. Niega empeoramiento de la clase funcional, ortopnea o DPN. No se detecta transgresión dietética ni farmacológica. Cumplía restricción hídrica de 1 litro de agua al día.

Exploración física

Peso en Urgencias 91 kg (peso un mes antes 88.3 kg). TA 118/63 mm Hg. FC 72 lpm. Saturación de oxígeno aire ambiente 97%. No soplos carotídeos. Ingurgitación yugular presente.

Cardiaca: ruidos cardíacos rítmicos, no se objetivan soplos.

Respiratoria: murmullo vesicular conservado

Abdominal: no se palpan masas ni organomegalias. Signos leves de ascitis. Peristaltismo conservado. No presenta signos de irritación peritoneal.

Extremidades inferiores: edemas con fóvea hasta cintura y edema escrotal. Pulsos presentes y simétricos.

Pruebas complementarias

Analítica: Leucocitos 7270/ul, Hemoglobina 14.4 g/dl, Hematocrito 41.9%, VCM 75.9 fl, HCM 26.1 pg, Plaquetas 126000/ul. Glucosa 117 mg/dl, Urea 92 mg/dl, Creatinina 1.63 mg/dl, Sodio 133 mmol/l, Potasio 4.1 mmol/l. Urato 11,4 Colesterol 236 Proteínas totales 47,4 Albúmina 27,2 Calcio 7,7 Cloro 90 Proteína C reactiva 0,57.

Orina de 24 h: Diuresis 2700 Aclaramiento de creatinina 60,58 Creatinina en orina 42 mg/dl Proteínas totales 4,41g/L resto normal.

Electrocardiograma: ritmo sinusal a 71 lpm. Intervalo PR

de 160 ms, eje QRS 90ms. Bajo voltaje frontal. No presenta alteraciones de la repolarización.

Radiografía de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral): cardiomegalia. No hay signos de hipertensión venocapilar pulmonar. Pinzamiento de ambos senos costofrénicos.

Ecografía Renal: derrame pleural bilateral. Ascitis escasa. Hígado y bazo sin alteraciones. Páncreas no accesible. Riñones ligeramente aumentados de tamaño (11.5 cm) con aumento de la ecogenicidad cortical compatible con nefropatía inespecífica. No presenta hidronefrosis. Vejiga urinaria moderadamente repleccionada sin alteraciones significativas. Próstata adenomatosa de 117cc de volumen.

Evolución

La evolución inicial es buena, presentando mejoría de su disnea y disminución de los edemas en extremidades. Se realiza prueba que proporciona el diagnóstico y se instaura tratamiento. La evolución posterior es tórpida, presentando de forma progresiva anasarca y sintomatología general inespecífica (mareos, náuseas, anorexia). Finalmente, entra en situación de insuficiencia renal anúrica y empiezan a aparecer arritmias ventriculares siendo *exitus* por episodio de fibrilación ventricular.

Discusión

Se trata de un paciente varón de 66 años de edad, exfumador y con cifras de colesterol en el límite alto como único antecedente patológico de interés. No tenía antecedentes familiares de cardiopatía. Presenta una clínica rápidamente progresiva de disnea junto con edematización generalizada con mala respuesta al tratamiento farmacológico tónico-deplectivo con IECAs, diuréticos, antialdosterónicos y betabloqueantes.

Estas manifestaciones clínicas son probablemente secundarias a una insuficiencia cardíaca congestiva, cumpliendo los Criterios de Framingham (**Tabla 1**) y presentando un Nt-ProBNP elevado, además de a un síndrome nefrótico, ya que presentaba hipoproteïnemia con hipoalbuminemia junto con proteinuria de 4.41 g/24 horas y la ecografía renal revelaba unos riñones ligeramente aumentados de tamaño con incremento de la ecogenicidad cortical compatible con nefropatía inespecífica.

Las pruebas complementarias ponen de manifiesto una insuficiencia cardíaca de predominio diastólico con patrón de flujo de llenado restrictivo e hipertrofia miocárdica biventricular, que junto con un bajo voltaje frontal del complejo QRS en el electrocardiograma y una hiperintensidad de señal global del miocardio en las secuencias de realce tardío con Gadolinio en la RMN cardíaca, nos lleva a pensar que nuestro paciente presenta una cardiopatía restrictiva infiltrativa o por depósito. Las principales entidades responsables se enumeran en la siguiente tabla.¹⁻³

Cardiopatías restrictivas infiltrativas o por depósito

Sarcoidosis
Hemocromatosis
Enfermedad de Fabry
Enfermedad de Gaucher
Mucopolisacaridosis
Amiloidosis
Glucogenosis
Oxalosis miocárdica

Sarcoidosis

La sarcoidosis, enfermedad infiltrativa granulomatosa con afectación multisistémica, puede dar lugar a afectación renal en forma de proteinuria y afectación cardiaca en un 5% de los casos expresándose como insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueos cardiacos, arritmias ventriculares, síncope o muerte súbita. Sin embargo nuestro paciente no tiene las manifestaciones pulmonares típicas y presentes en el 90% de los casos de sarcoidosis. Además la granulomatosis miocárdica presenta cierto tropismo por las porciones basales expresándose ecocardiográficamente como una hipocinesia difusa y un realce parcheado afectando a la pared basal y lateral cardiaca en la RMN cardiaca.^{4,5}

Hemocromatosis

La hemocromatosis, trastorno de almacenamiento del hierro, puede generar cardiopatía restrictiva por acumulación de un exceso de hierro junto con otras manifestaciones, como diabetes mellitus, hipogonadismo o alteración de la función hepática, ninguna de ellas presentes en nuestro paciente. La RMN cardiaca detectaría y cuantificaría la infiltración del hierro miocárdico en secuencias T2 siendo necesaria una biopsia hepática para establecer un diagnóstico definitivo.

Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry también puede provocar afectación miocárdica. Se trata de un trastorno autosómico recesivo ligado al cromosoma X debido al déficit de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa, produciendo un acúmulo lisosomal de glicoesfingolípidos con manifes-

taciones multisistémicas secundarias: acroparestesias, angioqueratomas (rasgo clínico más característico), hipohidrosis-anhidrosis, alteraciones oculares como la córnea verticilata, manifestaciones gastrointestinales, pulmonares y renales con alteración glomerular (proteinuria y a veces microhematuria) o alteración tubular, pudiendo desarrollar una insuficiencia renal progresiva. El inicio de las manifestaciones clínicas suele ocurrir en la infancia, aunque la aparición de las manifestaciones cardiacas suele ser más tardías, en torno a la cuarta década de la vida. La incidencia estimada es 1/40.000 – 1/100.000, aunque puede ser mayor ya que existen formas incompletas que afectan preferentemente a un órgano con falta de los síntomas más característicos de la enfermedad, lo que dificulta el diagnóstico.

Por tanto podríamos estar delante de una variante cardiaca de la enfermedad de Fabry, pero el resultado de las pruebas complementarias no apoyan el diagnóstico, ya que la ecocardiografía mostraría un aspecto binario del miocardio creando una apariencia de dos capas, y la RMN cardiaca una hiperintensidad focal de la pared media infero-lateral en la secuencia de realce tardío.^{6,7}

Otras enfermedades por depósito lisosomal

Otras entidades por depósito lisosomal que pueden producir cardiopatía restrictiva, todas ellas con herencia autosómica recesiva, son:

- La enfermedad de Gaucher, la más frecuente de este tipo de enfermedades, puede dar lugar, en la edad adulta (Tipo I), a infiltración difusa del miocardio ventricular y a esclerosis glomerular con insuficiencia renal progresiva, generando además alteraciones en otros órganos como bazo, hígado, médula ósea o pulmones, indolentes en nuestro paciente.⁸
- Las mucopolisacaridosis son trastornos de inicio en edad infantil, crónicos, progresivos y multisistémicos, que originan retraso mental, rasgos faciales típicos, opacidad corneal, disostosis, organomegalia, signos y síntomas todos ellos ausentes en nuestro paciente.
- La glucogenosis tipo 2 o enfermedad de Pompe es causa de afectación cardiaca restrictiva y afectación renal,

Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de Insuficiencia Cardiaca

Mayores	Menores
Disnea paroxística nocturna	Edema en Miembros Inferiores
Distensión venosa yugular	Tos nocturna
Crepitantes	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Ritmo de Galope por tercer ruido	Capacidad vital disminuida en un tercio
Aumento presión venosa (> 16 cm H2O)	Taquicardia (> 120 lpm)
Reflujo hepato - yugular	
Criterio Mayor o Menor	
Adelgazamiento mayor o igual a 4,5 kg de peso después de 5 días de tratamiento	
Diagnóstico	
Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores	

pero además conlleva afectación secundaria al depósito lisosomal a nivel de músculo liso y esquelético, hígado, pulmones y sistema nervioso.

Oxalosis Miocárdica

Un raro trastorno autosómico recesivo, la oxalosis miocárdica, produce afectación cardíaca restrictiva y afectación renal como consecuencia del depósito de ácido oxálico secundario a una mayor producción del mismo. Suele aparecer sobre la segunda década de la vida. El electrocardiograma mostraría complejo QRS normales, bloqueo AV completo y alteraciones en la conducción intraventricular, y a nivel ecocardiográfico hipertrofia biventricular simétrica junto con un moteado ecodenso más prominente en músculos papilares.

Las cardiopatías restrictivas endomiocárdicas, como son la Endocarditis de Löffler y la Fibrosis Endomiocárdica, dan lugar a un amplio engrosamiento del endocardio pero localizado únicamente en la zona apical y regiones subvalvulares de uno o ambos ventrículos.

Amiloidosis

Por último cabe comentar la amiloidosis, grupo de entidades caracterizadas por depósito extracelular de una proteína fibrilar denominada amiloide como resultado del mal plegamiento de la proteína. La afectación cardíaca puede estar presente en todas las formas de Amiloidosis, especialmente en las primarias, donde aparece hasta en un 50% de los casos. Puede expresarse como insuficiencia cardíaca diastólica (se puede observar disfunción sistólica en fases avanzadas de la enfermedad como consecuencia del progresivo depósito del amiloide), arritmias ventriculares y supraventriculares o trastornos de conducción. Tiene una elevada morbi-mortalidad y es rápidamente progresiva, una vez que aparecen los síntomas de fallo cardíaco la supervivencia media es inferior a los seis meses.

Provoca afectación multisistémica, con manifestaciones como neuropatía periférica, neuropatía autonómica y nefropatía con afectación glomerular: proteinuria, nefromegalia e insuficiencia renal sin hipertensión arterial, o afectación tubulovascular.

En cuanto a las pruebas complementarias, los resultados típicos de la afectación amiloidótica cardíaca coinciden con los resultados de nuestro paciente, siendo característico los voltajes bajos del complejo QRS en el electrocardiograma, el engrosamiento de las paredes ventriculares con velos aurículo-ventriculares engrosados dando lugar a regurgitación mitral o tricúspide en la ecocardiografía y el patrón típico en la secuencia de realce tardío de hiperintensidad global y difusa particularmente a nivel subendocárdico en la RMN cardíaca.⁹⁻¹¹

Diagnóstico de presunción

Después de todo lo expuesto anteriormente, creo que la primera posibilidad diagnóstica es la amiloidosis, dada la clínica de insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva junto con nefropatía con afectación glomerular y los resultados de las pruebas complementarias compatibles.

Estudio anatomopatológico

La primera biopsia de este paciente recibida en nuestro servicio correspondía a una biopsia de grasa abdominal para descartar amiloidosis. Se trataba de una cuña renal de 1 cm de diámetro máximo, en la que se realizaron tinciones de hematoxilina, Rojo Congo e inmunohistoquímica para Amiloide A, resultando negativas. La biopsia de grasa abdominal en comparación con la biopsia directa de los órganos afectados es un procedimiento seguro, poco invasivo y costoso. Con una sensibilidad que se estima en algunos trabajos en torno al 70% y una especificidad del 90%. Se han realizado también estudios de grasa abdominal con aspiración con aguja fina con especificidad cercana a 100% aunque con sensibilidad de alrededor del 20%. La sensibilidad de la biopsia es variable según la serie y depende de múltiples variables como tipos de población, gravedad de la enfermedad amiloide, tipo de microscopio, calidad del polarizador, experiencia del intérprete, oscuridad del ambiente o incluso el tiempo empleado en el estudio por parte del observador. En todo caso, existe marcada variabilidad entre

Tabla 3. Características ecocardiográficas y radiológicas de las principales sospechas diagnósticas

	Hallazgos Ecocardiográficos	RMN Cardíaca – Realce tardío Gadolinio
Sarcoidosis	-Espesor de la pared variable, afectación principal del septo basal -Hipocinesia difusa	-Patrón desigual, paredes basal y lateral del Ventrículo Izquierdo
Hemocromatosis	-Puede no ser capaz de distinguir hemocromatosis cardíaca -Dilatación del ventrículo izquierdo	-Puede detectar y cuantificar la infiltración de hierro miocárdico con secuencias T2
Enfermedad de Fabry	-Aspecto binario creando una apariencia de dos capas de la miocardio	-Hiperintensidad focal pared media infero-lateral
Amiloidosis	-Engrosamiento de las paredes ventriculares -Cavidades ventriculares pequeñas -Velos AV engrosados con regurgitación mitral o tricúspide -Moteado característico	-Hiperintensidad global y difusa particularmente a nivel subendocárdico

observadores. El uso de la inmunohistoquímica aumenta la sensibilidad ¹².

La segunda muestra que se recibió en nuestro Servicio de este paciente correspondía a una biopsia endomiocárdica que incluía 8 fragmentos de 1 mm de diámetro máximo. Uno de los fragmentos se fijó en glutaraldehído para microscopía electrónica, uno se congeló a menos 80° para eventuales estudios posteriores y los seis restantes se procesaron en parafina con las técnicas de nuestro protocolo para biopsia endomiocárdica (hematoxilina, PAS, Tricómico de Masson, Orceína, Rojo Congo, Cristal Violeta e inmunohistoquímica para Amiloide A, CD45, CD20 y CD3). Los cortes de hematoxilina mostraban cuatro fragmentos de parénquima que incluía endocardio y miocardio en donde se apreciaba expansión del intersticio por un material pálido eosinófilo que separaba las fibras musculares y se disponía a nivel subendocárdico. Los miocardiocitos aparecían desordenados con núcleos ligeramente hiper cromáticos, de tamaño variable, de aspecto reactivo. No se observaban zonas de isquemia ni inflamación. El material descrito tenía una distribución intersticial y resultaba intensamente positivo con Cristal Violeta, Rojo Congo, con viraje a verde manzana con luz polarizada. La inmunohistoquímica para Amiloide A resultaba negativa. Con técnica de Tri-

crómico de Masson y de plata se observaba además del material amiloide, incremento de tejido fibroso intersticial. **(Figuras 1, 2, 3, 4)**

El material procesado para microscopía electrónica mostraba el mismo patrón con incremento de fibras de colágeno y depósitos de miofibrillas de entre 8 y 10 nanómetros de diámetro, de disposición desordenada, no ramificadas.

Nuestro diagnóstico fue de amiloidosis cardíaca de patrón predominantemente intersticial, con inmunohistoquímica para Amiloide A negativo. Por lo que se orientó como probable amiloidosis AL ¹³. La afectación cardíaca por amiloidosis puede presentar varios patrones histológicos, que con frecuencia coexisten: intersticial, nodular, endocárdico o vascular ^{14,15}. En la amiloidosis senil el patrón es típicamente vascular. En la tabla 1 se indican esquemáticamente los patrones histológicos de afectación cardíaca en distintos tipos de amiloidosis.

La determinación del tipo de amiloide no es posible mediante microscopio electrónico, pues todos los tipos son similares. El diagnóstico del tipo específico se basa en inmunohistoquímica (Amiloide A, cadenas Kappa y Lambda) o por métodos más complejos como microdissección con láser y posterior espectrometría de masas ¹⁶.

Figura 1. Hematoxilina Eosina 2x

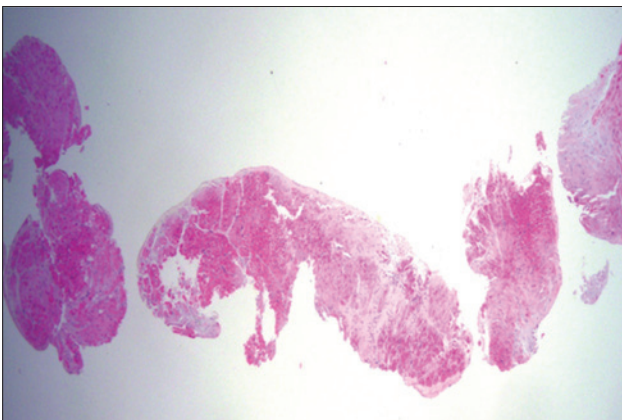


Figura 2. Hematoxilina Eosina x10 Expansión del intersticio por materia eosinófilo pálido

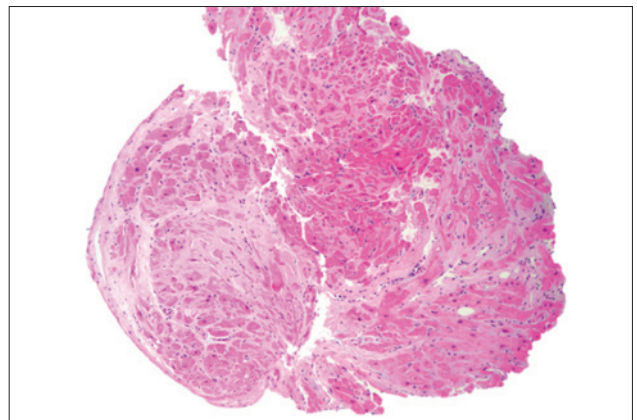


Figura 3. HE x 20

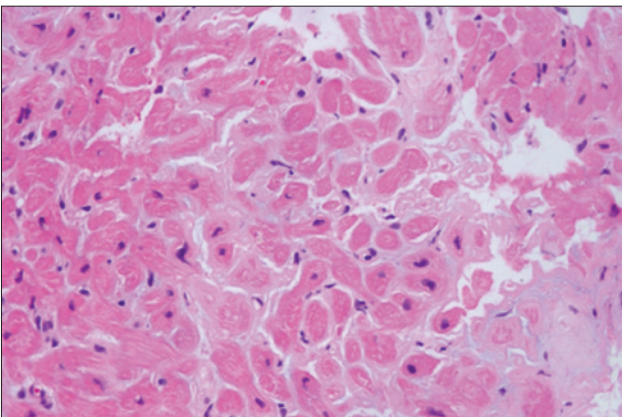
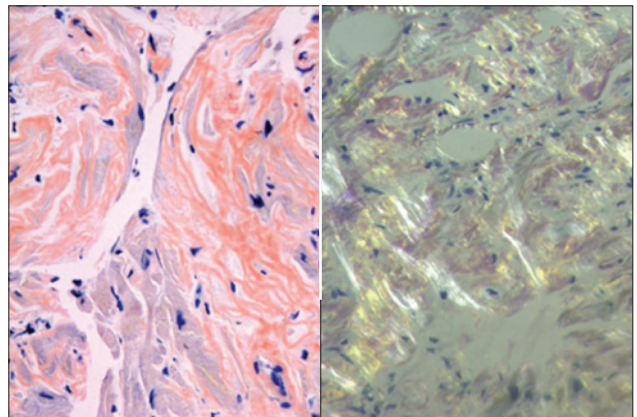


Figura 4. Rojo Congo y Rojo Congo con luz polarizada



Amiloidosis cardiaca: tipos y hallazgos relacionados según la proteína precursora

TIPO	EDAD	Proteína precursora	% Pacientes afectados con infiltración cardíaca	% Pacientes afectados con ins. cardiaca sintomática	% Pacientes con dco. de cardiopatía amiloide por biosia	Afectación extracardiaca
Senil	≥70	Transtiretina (Asc) ATTR	100%	bajo	20%	Vasos
Familiar	60	Transtiretina ATTR	Probablemente >50%	20-50%	5%	Nervios, órganos endocrinos, vísceras. Excepto hígado, riñones.
Primaria	60	Cadenas ligeras	alto	20-30%	75%	Multiorgánico
Secundaria	50	SAA	Desconocido	0	0	Multiorgánico
Auricular aislada	≥80	AANF	100%	0	0	Ninguna
Por hemodiálisis	variable	β -2-microglobulina	60-70%	0	0	Pequeños vasos

Bibliografía

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
- Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26:1461-1474.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29:270-276.
- Schulte W, Kirsten D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32: 130-149.
- Soejima K, Yada H. The work-up and management of patients with apparent or subclinical cardiac sarcoidosis: with emphasis on the associated heart rhythm abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:578-583.
- Hoigné P, Attenhofer Jost CH, Duru F, et al. Simple criteria for differentiation of Fabry disease from amyloid heart disease and other causes of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2006; 413-422.
- Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1663-1671.
- Grabowski GA. Recent clinical progress in Gaucher disease. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:519-524.
- Mörner S, Hellman U, Suhr OB, et al. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Intern Med* 2005; 258:225-30.
- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 112:2047-2060.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95: 535-7.
- Hallous RA, Lavrovskaya E, Mody D, Lager D, Truong L. Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. *CytoJournal* 2009; 6:24
- Arbustini E, Merlini G, Gavazzi A, Grasso M, Diegoli M, Fasani R, Bellotti V, Marinone G, Morbini P, Dal Bello B et al. Cardiac immunocyto-derived (AL) amyloidosis: an endomyocardial biopsy study in 11 patients. *Am Heart J*. 1995 Sep; 130(3 Pt 1):528-36
- Allen Burke, Fabio Tavora Practical cardiovascular pathology. Ed. Wolkers-Kluwer/LW&W 2011.
- Wittich CM, Neben-Wittich MA, Mueller PS, Gertz MA, Edwards WD. Deposition of amyloid proteins in the epicardial coronary arteries of 58 patients with primary systemic amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2007 Mar-Apr; 16(2):75-8
- Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009 Dec 3; 114(24):4957-9

Cáncer de colon: nuevos hallazgos moleculares y posible importancia clínica

Colon cancer: new molecular findings and their potential clinical relevance

Francisca María Santandreu Jaume

*Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional,
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut. Universitat de les Illes Balears*

Correspondencia

Francisca María Santandreu
Grupo Multidisciplinar de Oncología Traslacional
Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut,
Universitat de les Illes Balears.
Carretera de Valldemossa, km. 7,5.
Palma de Mallorca, 07122. Illes Balears
Tel. +34 971 22 83 21. Fax. +34 971 22 83 24. E-mail: cim@cofib.es

Recibido: 11 - I - 2013

Aceptado: 3 - II - 2013

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.01.35

Resumen

Las células tumorales son capaces de adaptarse a condiciones desfavorables como la hipoxia, el estrés oxidativo y las defensas del huésped mediante intensos cambios en su metabolismo. Creciente evidencia apunta que la mitocondria es un elemento clave en el control del crecimiento aberrante de las células tumorales. En particular, el desacoplamiento mitocondrial mediado por transportadores de aniones localizados en la membrana interna mitocondrial puede ser un mecanismo crucial en la respuesta adaptativa del tumor. Curiosamente, el patrón de expresión de la proteína desacoplante 2 (UCP2) en las muestras de cáncer de colon se relaciona con el grado tumoral. Recientemente, diversos estudios muestran que la UCP2 en las células de cáncer de colon actúa como una defensa antioxidante, lo cual promueve la supervivencia de las células cancerosas. Además, la sobreexpresión de la UCP2 reduce la apoptosis inducida por fármacos antitumorales, promoviendo la quimiorresistencia. Estos hallazgos estimulan futuras investigaciones en relación al papel potencial de las proteínas desacoplantes en la tumorigénesis, pero también como un nuevo candidato para el diseño y desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas.

Palabras clave: Especies reactivas de oxígeno, mitocondrias, neoplasias del colon, proteína mitocondrial desacoplante 2, agentes antineoplásicos.

Abstract

Tumor cells are able to adapt to unfavorable conditions such as hypoxia, oxidative stress and host defense by intense changes in their metabolism. Emerging evidence indicates that mitochondrion is a key element in the control of aberrant growth of tumor cells. In particular, mitochondrial uncoupling mediated by mitochondrial inner membrane anion carriers may be a crucial mechanism in the adaptive response of tumor cells. Intriguingly, uncoupling protein-2 (UCP2) expression in colon cancer tissue samples correlates with the degree of neoplasia. Recently, several studies have shown that UCP2 acts as an antioxidant defense in colon cancer cells which promotes cancer cell survival. Furthermore, overexpression of UCP2 reduces the apoptotic response of cancer cells to anti-tumor drugs, promoting chemoresistance. These findings encourage future investigations regarding the potential role of uncoupling proteins in tumorigenesis, but also as a novel candidate to the design and development of more effective therapeutic strategies.

Key words: Reactive oxygen species, mitochondria, colonic neoplasms, mitochondrial uncoupling protein 2, antineoplastic agents.

Introducción

Después de muchos años en los que el metabolismo de la célula tumoral se ha mantenido en un segundo plano, últimamente los investigadores han vuelto a centrar su interés en el mismo ya que se ha visto su importante contribución tanto en la progresión tumoral como en la respuesta del tumor a la quimioterapia. Si bien en un prin-

cipio se pensó que los cambios metabólicos en la célula cancerosa eran una mera consecuencia de la progresión tumoral, se ha demostrado que también tienen un papel causal y que las alteraciones metabólicas retroalimentan los principales rasgos determinantes del cáncer: crecimiento aberrante, resistencia a la muerte celular programada o apoptosis, angiogénesis, evasión de la respuesta inmunitaria, invasión de tejidos y metástasis¹.

Las mitocondrias están involucradas directa e indirectamente en muchos aspectos de las alteraciones metabólicas observadas en las células tumorales. En las mitocondrias de las células tumorales se han descrito alteraciones funcionales y ultraestructurales importantes^{2,3} que podrían estar relacionadas con la dependencia que muestran las células cancerosas por la glucosa, y podrían contribuir a la adquisición de un mayor grado de malignidad⁴. Se ha descrito que los tumores tienen una menor tasa respiratoria, lo cual estaría de acuerdo con un menor número y tamaño de sus mitocondrias en comparación a las células normales⁵. Los niveles y actividad de los enzimas involucrados en la cadena respiratoria mitocondrial tales como la citocromo c oxidasa y adenosina trifosfato (ATP) sintetasa se encuentran disminuidos en diferentes tipos de tumores humanos en comparación con el tejido normal⁶. Además, se ha descrito que el potencial de membrana mitocondrial es más elevado en las células tumorales que en las células epiteliales no transformadas⁷.

La mayoría de tumores humanos presentan mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial. Aunque estas mutaciones pueden surgir como resultado de la progresión tumoral, algunas podrían participar activamente en ésta a través de la estimulación cooperativa de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la glucólisis aerobia y el crecimiento tumoral. Las disfunciones mitocondriales primarias tienen una repercusión directa sobre el metabolismo y la proliferación de las células cancerosas, así, se ha visto que las alteraciones genéticas en la enzima fumarato hidratasa (proteína localizada en la matriz mitocondrial) y en la enzima succinato deshidrogenasa (proteína presente en la membrana interna mitocondrial) podrían tener una implicación causal en el desarrollo del tumor⁸.

Reprogramación metabólica en el cáncer

Los tumores disponen de las mismas vías metabólicas básicas que se encuentran presentes en el tejido normal, no obstante, alteraciones en el microambiente tumoral que afectan a la disponibilidad de oxígeno y cambios en las propias células cancerosas ocasionan una reprogramación metabólica en el tumor⁹.

Por una parte, la falta de oxígeno es una condición común de los tumores sólidos que determina la forma en la que se genera la energía metabólica. La hipoxia en el tumor hace que el sustrato energético preferencial sea la glucosa frente al resto de sustratos (ácidos grasos, cuerpos cetónicos, carbohidratos, lactato y aminoácidos como la glutamina) cuyo metabolismo es dependiente del oxígeno. Al contrario de lo que ocurre en el tejido normal, la presencia de oxígeno no inhibe la glucólisis. Es más, en presencia de oxígeno las células cancerosas suelen preferir metabolizar el exceso de glucosa mediante la vía glucolítica, lo que está asociado

a una disminución de la respiración tumoral (efecto Crabtree). Las alteraciones metabólicas como la producción aumentada de lactato, inhibición del ciclo de los ácidos tricarboxílicos y potenciación de la glucólisis ocasionarían una pérdida neta de carbono que podría usarse en las reacciones anabólicas, lo cual es compensado en las células cancerosas incrementando mucho el consumo de glucosa en comparación a la célula normal¹.

Por otra parte, la activación de oncogenes y pérdida de supresores tumorales promueven también las alteraciones metabólicas en el tumor. Varios oncogenes se han relacionado con la glucólisis aerobia tumoral o efecto Warburg, entre ellos el oncogén homólogo del oncogén viral murino v-akt (AKT), que aumenta la captación y utilización de glucosa¹⁰, y la fosfoinositol 3 quinasa (PI3K), que actúa inhibiendo la beta-oxidación. Los eventos oncogénicos de mayor relevancia (como la inactivación de la proteína tumoral 53 (p53); activación constitutiva del factor inducible por hipoxia-1 y la activación constitutiva de vías sensibles a factores de crecimiento) podrían constituir la causa común de la reprogramación metabólica y de los rasgos determinantes del cáncer tales como el crecimiento autónomo, la resistencia a la apoptosis, proliferación ilimitada y la angiogénesis (**Figura 1**).

La reprogramación metabólica en la célula cancerosa, a su vez, le confiere ventajas proliferativas y adaptativas para su supervivencia, aportando sustratos para las vías biosintéticas, influyendo en la regulación de la apoptosis y retroalimentando la señalización implicada en el proceso pro-oncogénico⁹.

Cáncer y estrés oxidativo

Uno de los campos que ha suscitado más interés reciente en la investigación del cáncer es el estrés oxidativo. Múltiples estudios han mostrado la vinculación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) con la proliferación de la célula tumoral, la inducción de la apoptosis y la eficacia de los fármacos anticancerosos.

Las ROS son subproductos del metabolismo celular y se producen mayoritariamente en las mitocondrias debido a la transferencia incompleta de electrones al oxígeno durante el proceso de fosforilación oxidativa. Aunque en un primer momento las ROS se consideraron agentes que causaban daño oxidativo aleatorio sobre macromoléculas celulares, hoy sabemos que actúan como mensajeros en la señalización celular que modula, entre otros procesos, la proliferación en el cáncer¹¹.

La aparente complejidad del estudio de las ROS en el cáncer se simplifica al entender que determinados niveles o concentraciones celulares de ROS son normales y compatibles con un adecuado funcionamiento celular y propios de la quiescencia de las células diferenciadas;

niveles por encima de los habituales conducirían a respuestas proliferativas anómalas y, por otro lado, niveles de ROS que superaran un cierto umbral provocarían la muerte celular⁸. La estimulación farmacológica de la producción de ROS y/o depleción de metabolitos protectores, como el glutatión y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), pueden conducir a una situación de estrés oxidativo y a la inducción de apoptosis en las células tumorales¹². Se muestra un esquema en la **Figura 2**.

Se sabe que en las primeras etapas del cáncer, las células tumorales son más sensibles a la quimioterapia que las células normales, pero, conforme progresa la enfermedad, las células cancerosas pierden su sensibilidad preferencial a los mismos tratamientos. Una de las posibles causas que explicaría este fenómeno es la elevación de los sistemas antioxidantes en el tumor¹³. Las enzimas antioxidantes y los antioxidantes solubles como el glutatión protegen las células cancerosas de las ROS lo que contribuye a la quimiorresistencia frente a fármacos antitumorales¹⁴⁻¹⁶.

Cabe señalar que la depleción de glutatión por medio de L-butionin-(R,S)-sulfoximina (BSO) en tratamiento combinado con melfalán se ha usado ya en un limitado número de pacientes con tumores refractarios como estrategia terapéutica para poder mejorar la respuesta clínica¹⁷.

Alteraciones metabólicas en el cáncer de colon

Ciertos estudios apuntan a que las diferencias en el metabolismo energético entre la célula normal y la célula cancerosa pueden suponer una base bioquímica para mejorar los resultados terapéuticos en pacientes oncológicos¹⁸.

Aunque los mecanismos de proliferación e invasión de la célula cancerosa han sido ampliamente estudiados, muchos aspectos de su biología siguen siendo en la actualidad bastante desconocidos. Por ello, en el marco de un proyecto de investigación desarrollado en el Departamento de Biología Fundamental y Ciencias de la Salud (Universitat de les Illes Balears), quisimos caracterizar la disfunción metabólica y profundizar en la influencia de las ROS en la proliferación de las células de cáncer de colon humano. El estudio *in vitro* del comportamiento de las líneas de adenocarcinoma colónico, como la línea HT-29, parece particularmente relevante en la investigación de los mecanismos moleculares de la tumorigénesis¹⁹. Aunque en un medio rico en glucosa exhiben un aspecto indiferenciado, estas células poseen algunas propiedades interesantes como la capacidad de desarrollar características fenotípicas de las células diferenciadas al ser cultivadas en un medio pobre en glucosa y en presencia de un sustrato alternativo²⁰.

En nuestro caso, usamos con éxito un cultivo en condiciones de bajo contenido en glucosa en presencia de inosina durante 72h para inducir la parada del ciclo celular y la expresión de características fenotípicas y morfológicas propias de la célula enterocítica diferenciada como es la expresión génica de villina, proteína estructural que forma parte de las microvellosidades intestinales. El análisis de los cambios que acompañan a la adquisición de un mayor grado de diferenciación celular y una menor tasa de proliferación indicó una reducción del estrés oxidativo mitocondrial. En nuestros estudios observamos que las células de cáncer de colon tenían un metabolismo energético mitocondrial alterado que se caracterizaba por una baja tasa de respiración celular en estado basal acompañado de una menor actividad de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial y de la ATP sintetasa; paralela-

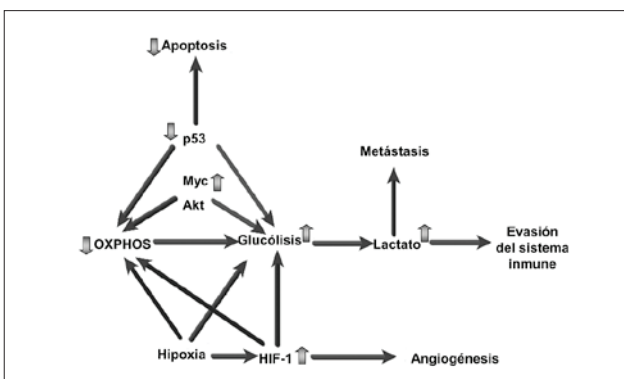


Figura 1. Las alteraciones metabólicas en el cáncer están causadas por el estrés ocasionado por la hipoxia así como por la activación de oncogenes y la pérdida de supresores tumorales. A su vez, la reprogramación metabólica estimula el propio crecimiento tumoral, la resistencia a la apoptosis, la angiogénesis, la evasión de la respuesta inmunitaria, la invasión de tejidos y la metástasis. OXPHOS, fosforilación oxidativa; HIF-1, factor inducible por hipoxia-1.

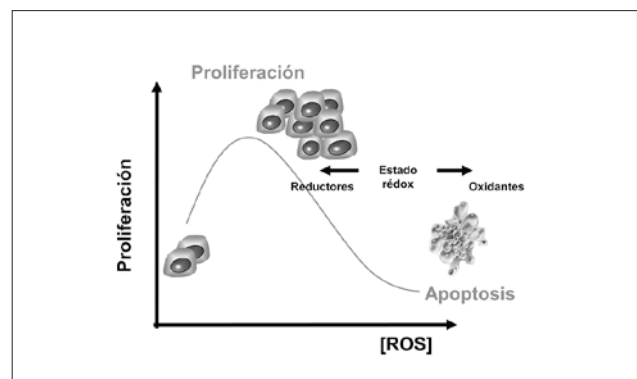


Figura 2. Interrelación entre los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares y la capacidad proliferativa de la célula tumoral. La intervención sobre el estado de oxidación-reducción de las células cancerosas, promoviendo la oxidación, constituye una herramienta potencial para suprimir el crecimiento tumoral.

mente se observó el incremento de la actividad glucolítica medida como lactato deshidrogenasa.

De hecho, uno de los resultados más interesantes de dichos estudios fue que las células intestinales con un mayor grado de diferenciación exhiben una mejor eficiencia energética mitocondrial, por lo que, sus mitocondrias liberan una menor cantidad de peróxido de hidrógeno y manifiestan un menor número de lesiones oxidativas en el ADN mitocondrial ²¹. De acuerdo con estos resultados, se ha demostrado que durante la progresión del cáncer colorrectal en humanos se manifiestan cambios en la actividad de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa tanto citosólica como mitocondrial, los cuales se acompañan de un incremento del daño oxidativo en las proteínas mitocondriales y la pérdida de actividad de los complejos de la cadena respiratoria, principalmente del complejo I ²².

Demostramos también que las células con mayor grado de diferenciación tienen una mayor resistencia a agentes tóxicos mitocondriales. Es importante señalar que estas células fueron más resistentes a la toxicidad por oxidantes y por agentes antitumorales como el cisplatino. Esta toxicidad diferencial es esencial en la búsqueda de una quimioterapia efectiva y con menos efectos adversos sobre el tejido normal. Sorprendentemente, las células menos diferenciadas expresaban una mayor cantidad de proteínas desacoplantes mitocondriales 2 y 5 (UCP2 y UCP5) pese a tener un número notablemente menor de mitocondrias y ser menos funcionales ²¹. Estos resultados están de acuerdo con el análisis inmunohistoquímico de UCP2 en muestras de adenocarcinoma de colon humano, en las que se sobreexpresa la UCP2 en comparación con las muestras de mucosa de colon normal ²⁴. Posteriormente, estos resultados han sido validados por otros laboratorios e incluso se ha demostrado su relevancia clínica en pacientes con cáncer de colon ya que los niveles de expresión de UCP2 se correlacionan con un mayor grado de malignidad y la metástasis ²⁵.

El desacoplamiento mitocondrial leve - que se encuentra mediado por una familia de proteínas desacoplantes mitocondriales - consiste en la disipación del gradiente electroquímico a través de la membrana interna, lo cual disminuye la producción de ATP. El desacoplamiento previene además la formación de ROS debida al enlentecimiento del transporte electrónico y cesión incompleta de electrones al oxígeno durante la respiración celular ²⁶. Si bien la función de las proteínas desacoplantes (UCPs) en el tejido normal es aún hoy objeto de controversia, es aún más enigmático su papel en el cáncer. ¿Por qué la célula haría el esfuerzo de sintetizar unas proteínas que disminuyen su eficiencia energética si no suponen ningún tipo de ventaja adicional para su supervivencia?

Nuestros experimentos han ayudado a dar luz a la relevancia biológica de estas proteínas en las células de

cáncer de colon. La expresión de las proteínas desacoplantes UCP2 y UCP5 en las células de cáncer de colon es proporcional al grado de disfunción del metabolismo oxidativo que acompaña a la mayor tasa de proliferación celular pero también a la elevación de los niveles intracelulares de ROS. Evidenciamos como su expresión en la célula se activa en respuesta a estímulos oxidantes como el peróxido de hidrógeno en paralelo a como lo hacen los sistemas antioxidantes enzimáticos y los antioxidantes solubles como el glutatión. Demostramos además que la inhibición de estas proteínas en mitocondrias aisladas de las células tumorales incrementa la producción mitocondrial de ROS.

Estas observaciones junto a que la expresión de las proteínas desacoplantes (UCPs) se correlaciona con los niveles de ROS intracelulares hacen pensar que las UCPs en las células de cáncer de colon actúan como un sensor de las especies reactivas de oxígeno en la mitocondria y constituyen un mecanismo de control negativo sobre la producción mitocondrial de ROS ²⁷. En concordancia, el uso de un inhibidor específico de la actividad desacoplante de la UCP2 como es la genipina (componente químico procedente del extracto de gardenia usado tradicionalmente en la medicina china para tratar los síntomas de la diabetes tipo 2), nos permitió confirmar que su actividad es relevante en el control de la producción de ROS, pero de forma aún más interesante, también poner de manifiesto que su actividad permite mantener la viabilidad de las células de cáncer de colon ²³.

Papel del desacoplamiento mitocondrial en la respuesta del cáncer de colon a la quimioterapia

Uno de los compartimentos celulares más atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos anticancerosos es la mitocondria ²⁸, ya que constituye un punto estratégico por ser el nexo de unión entre el metabolismo energético, el estrés oxidativo y la apoptosis.

Nuestros experimentos revelaron que los fármacos anticancerosos como el cisplatino y el 5-fluorouracilo, a dosis clínicamente relevantes, ocasionan un impacto significativo sobre la estructura y función mitocondrial de las células de cáncer de colon. En concreto, el cisplatino establece interacciones con los componentes de la membrana interna mitocondrial que son determinantes para producir la parada del crecimiento celular. Dichas interacciones son la inhibición de los complejos respiratorios y de la actividad de la ATP sintetasa, que en conjunto y de forma coordinada con la disminución de los niveles de UCP2 ocasionan un rápido incremento en el potencial de membrana mitocondrial y en la producción de ROS de estos orgánulos. El cisplatino inhibe también los sistemas antioxidantes enzimáticos, impidiendo una adecuada detoxificación del exceso de ROS, hecho que se manifiesta en una rápida oxidación de las

macromoléculas celulares y mitocondriales (como el ADN mitocondrial y la cardiolipina).

Cabe destacar que nuestros resultados revelaron que la eficacia de agentes antitumorales que actúan por diferentes mecanismos de acción depende de la rapidez con la que provocan toxicidad oxidativa mitocondrial y desequilibran los sistemas de defensa antioxidante en las células de cáncer de colon. Así, la depleción del glutatión mediante el uso de L-butionin-(R,S)-sulfoximina (BSO), incrementó la muerte celular y la respuesta citotóxica al cisplatino. Por contra, un aumento de los antioxidantes solubles como la vitamina C y de antioxidantes precursores del glutatión, como la N-acetil-L-cisteína, incrementan la resistencia de las células de cáncer de colon frente a la muerte celular inducida por cisplatino ²³.

Uno de los hallazgos más significativos en nuestro laboratorio fue que la disminución de los niveles de proteína UCP2 participa en el mecanismo de acción del cisplatino y ayuda a amplificar el estrés oxidativo inducido por este fármaco citotóxico. De hecho, desacoplantes químicos bloquean la inhibición del crecimiento provocada por el cisplatino en las células de cáncer de colon ²³. Por otra parte, los experimentos que efectuamos con el 5-fluorouracilo, para el cual las líneas celulares HT-29 y SW-620 manifiestan resistencia, reforzarían el hecho de que los mayores niveles de proteínas mitocondriales UCP2 y UCP5 en las células de cáncer de colon estarían asociados a un estado de mayor quimiorresistencia, ya que los mecanismos implicados en la sensibilización por el antitumoral resveratrol conducen a un descenso significativo en los niveles de ambas isoformas ²⁹.

En la **Figura 3** se representa un esquema de las mitocondrias de las células de cáncer de colon y la interferencia de las proteínas desacoplantes en las señales oxidativas que participan en la acción de la quimioterapia.

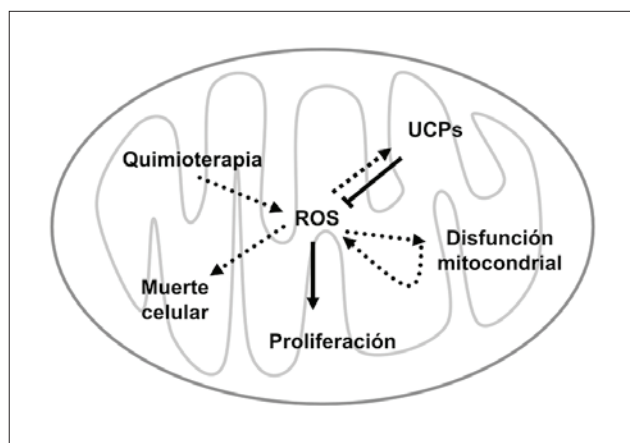


Figura 3. Representación esquemática del papel de las proteínas desacoplantes (UCPs) como mecanismo de regulación negativa sobre la producción mitocondrial de ROS en el cáncer de colon, y su intervención en la capacidad para eludir la apoptosis y mantener la viabilidad de las células cancerosas ante las señales oxidativas de muerte celular promovidas por la quimioterapia.

Recientemente, se ha descrito que el desacoplamiento mitocondrial podría jugar un importante papel en la adaptación de las células de cáncer de colon al microambiente hipóxico característico del tumor ³⁰. Se ha sugerido que la sobreexpresión de la UCP2 estaría implicada en la promoción de un cambio desde el metabolismo oxidativo al metabolismo glucolítico como parte de una estrategia metabólica asociada a la quimiorresistencia ^{31, 32}. Dando consistencia a estos resultados, se ha demostrado también que la UCP2 juega un importante papel en la resistencia a agentes antineoplásicos en otros tipos de células cancerosas ³³. Uno de los estudios más significativos que demuestra la relación entre los niveles de expresión de la UCP2 y la resistencia a agentes antineoplásicos fue realizado por Derdak et al., cuyos resultados indican la relevancia *in vivo* de la sobreexpresión de la UCP2 en la quimiorresistencia del cáncer de colon ³⁴. Además, estos autores describen que la sobreexpresión de UCP2 en células de cáncer de colon humano disminuiría la apoptosis por mecanismos que implican la modulación del supresor tumoral p53 ³⁴.

En un intento de identificar nuevos inhibidores selectivos para las proteínas desacoplantes, se ha descrito que algunos compuestos como los cromanos inhiben la UCP2 y sensibilizan las células HT-29 de cáncer de colon a fármacos antitumorales como la doxorubicina y cisplatino ³⁵.

Conclusiones

Desde un punto de vista farmacológico y en base a la disfunción metabólica en el tumor, se puede decir que el uso de suplementos antioxidantes sería contraproducente en el tratamiento del cáncer colorrectal. Así, las sustancias que promueven el incremento local de la oxidación en el tumor, ya sea por inducción de la generación de especies reactivas de oxígeno, o provocando la depleción de los antioxidantes localmente en el tejido tumoral, frenan el crecimiento de las células cancerosas y podrían tener una utilidad potencial como coadyuvantes asociados a los antineoplásicos convencionales. En el cáncer de colon, un tratamiento local del tumor basado en la inhibición de la proteína UCP2 parece ser que tendría potenciales beneficios terapéuticos al mitigar la capacidad antioxidante de las células tumorales y favorecer la respuesta a los agentes antineoplásicos.

Bibliografía

1. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*. 2008;134(5):703-7.
2. Cuezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, et al. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res*. 2002;62(22):6674-81.
3. Oudard S, Boitier E, Miccoli L, Rousset S, Dutrillaux B, Poupon MF. Gliomas are driven by glycolysis: putative roles of hexokinase, oxidative phosphorylation and mitochondrial ultrastructure. *Anticancer Res*. 1997;17(3C):1903-11.
4. Amuthan G, Biswas G, Zhang SY, Klein-Szanto A, Vijayarathay C, Avadhani NG. Mitochondria-to-nucleus stress signaling induces phenotypic changes, tumor progression and cell invasion. *Embo J*. 2001;20(8):1910-20.
5. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res*. 1978;22:190-274.
6. Isidoro A, Martinez M, Fernandez PL, Ortega AD, Santamaria G, Chamorro M, et al. Alteration of the bioenergetic phenotype of mitochondria is a hallmark of breast, gastric, lung and oesophageal cancer. *Biochem J*. 2004;378(Pt 1):17-20.
7. Modica-Napolitano JS, Aprille JR. Basis for the selective cytotoxicity of rhodamine 123. *Cancer Res*. 1987;47(16):4361-5.
8. Rustin P. Mitochondria, from cell death to proliferation. *Nat Genet*. 2002;30(4):352-3.
9. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell*. 2008;13(6):472-82.
10. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, Karnauskas R, Harris MH, Plas DR, et al. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res*. 2004;64(11):3892-9.
11. Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol*. 2002;192(1):1-15.
12. Engel RH, Evens AM. Oxidative stress and apoptosis: a new treatment paradigm in cancer. *Front Biosci*. 2006;11:300-12.
13. Anderson CP, Reynolds CP. Synergistic cytotoxicity of buthionine sulfoximine (BSO) and intensive melphalan (L-PAM) for neuroblastoma cell lines established at relapse after myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(3):135-40.
14. Ramanathan B, Jan KY, Chen CH, Hour TC, Yu HJ, Pu YS. Resistance to paclitaxel is proportional to cellular total antioxidant capacity. *Cancer Res*. 2005;65(18):8455-60.
15. Troyano A, Fernandez C, Sancho P, de Blas E, Aller P. Effect of glutathione depletion on antitumor drug toxicity (apoptosis and necrosis) in U-937 human promonocytic cells. The role of intracellular oxidation. *J Biol Chem*. 2001;276(50):47107-15.
16. Hardman WE, Munoz J, Jr., Cameron IL. Role of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in omega 3 fatty acids induced suppression of breast cancer xenograft growth in mice. *Cancer Cell Int*. 2002;2(1):10.
17. O'Dwyer PJ, Hamilton TC, LaCreta FP, Gallo JM, Kilpatrick D, Halbherr T, et al. Phase I trial of buthionine sulfoximine in combination with melphalan in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):249-56.
18. Seyfried TN, Mukherjee P. Targeting energy metabolism in brain cancer: review and hypothesis. *Nutr Metab (Lond)*. 2005;2:30.
19. Lesuffleur T, Violette S, Vasile-Pandrea I, Dussaux E, Barbat A, Muller M, et al. Resistance to high concentrations of methotrexate and 5-fluorouracil of differentiated HT-29 colon-cancer cells is restricted to cells of enterocytic phenotype. *Int J Cancer*. 1998;76(3):383-92.
20. Guzman-Arangué A, Olmo N, Turnay J, Lecona E, Perez-Ramos P, Lopez de Silanes I, et al. Differentiation of human colon adenocarcinoma cells alters the expression and intracellular localization of annexins A1, A2, and A5. *J Cell Biochem*. 2005;94(1):178-93.
21. Santandreu FM, Oliver J, Roca P. Improvement of mitochondrial energy and oxidative balance during intestinal differentiation. *Mitochondrion*. 2011;11(1):89-96.
22. Navarro A, Moreno P, Boveris A. Estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en la progresión del cáncer de colon y recto en humanos. *Antioxid Calidad Vida*. 2003;10:1-5.
23. Santandreu FM, Roca P, Oliver J. Uncoupling protein-2 knock-down mediates the cytotoxic effects of cisplatin. *Free Radic Biol Med*. 2010;49(4):658-66.
24. Horimoto M, Resnick MB, Konkin TA, Routhier J, Wands JR, Baffy G. Expression of uncoupling protein-2 in human colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(18 Pt 1):6203-7.
25. Kuai XY, Ji ZY, Zhang HJ. Mitochondrial uncoupling protein 2 expression in colon cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2010;16(45):5773-8.
26. Skulachev VP. Uncoupling: new approaches to an old problem of bioenergetics. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1363(2):100-24.
27. Santandreu FM, Valle A, Fernandez de Mattos S, Roca P, Oliver J. Hydrogen peroxide regulates the mitochondrial content of uncoupling protein 5 in colon cancer cells. *Cell Physiol Biochem*. 2009;24(5-6):379-90.
28. Modica-Napolitano JS, Singh KK. Mitochondria as targets for detection and treatment of cancer. *Expert Rev Mol Med*. 2002;4(9):1-19.
29. Santandreu FM, Valle A, Oliver J, Roca P. Resveratrol potentiates the cytotoxic oxidative stress induced by chemotherapy in human colon cancer cells. *Cell Physiol Biochem*. 2011;28(2):219-28.
30. Zhdanov AV, Dmitriev RI, Papkovsky DB. Bafilomycin A1 activates HIF-dependent signalling in human colon cancer cells via mitochondrial uncoupling. *Biosci Rep*. 2012;32(6):587-95.
31. Samudio I, Fiegl M, Andreeff M. Mitochondrial uncoupling and the Warburg effect: molecular basis for the reprogramming of cancer cell metabolism. *Cancer Res*. 2009;69(6):2163-6.
32. Harper ME, Antoniou A, Villalobos-Menuy E, Russo A, Trauger R, Vendemio M, et al. Characterization of a novel metabolic strategy used by drug-resistant tumor cells. *Faseb J*. 2002;16(12):1550-7.
33. Dalla Pozza E, Fiorini C, Dando I, Menegazzi M, Sgarbossa A, Costanzo C, et al. Role of mitochondrial uncoupling protein 2 in cancer cell resistance to gemcitabine. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(10):1856-63.
34. Derdak Z, Mark NM, Beldi G, Robson SC, Wands JR, Baffy G. The mitochondrial uncoupling protein-2 promotes chemoresistance in cancer cells. *Cancer Res*. 2008;68(8):2813-9.
35. Rial E, Rodriguez-Sanchez L, Aller P, Guisado A, Mar Gonzalez-Barroso M, Gallardo-Vara E, et al. Development of chromanes as novel inhibitors of the uncoupling proteins. *Chem Biol*. 2011;18(2):264-74.

Predicción de los patrones de propagación de enfermedades de contacto con ordenadores

Predicting patterns of contact diseases propagation with computers

José J. Ramasco

Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos IFISC (CSIC-UIB)

Correspondencia

José J. Ramasco,
Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos IFISC (CSIC-UIB)
Campus UIB. Carretera de Valldemossa km. 7,5
07122 Palma de Mallorca. Islas Baleares
E-mail: jramasco@ifisc.uib-csic.es

Recibido: 15 – XI - 2012

Aceptado: 2 – XII - 2012

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.28.01.41

Resumen

La formulación de problemas epidémicos en forma de modelos matemáticos es una práctica que cuenta casi con tres siglos de antigüedad. Sin embargo, la aplicabilidad de estos modelos se ha restringido a algunos aspectos teóricos de la propagación de enfermedades o a zonas geográficas muy limitadas. La situación ha cambiado drásticamente en tiempos recientes abriéndose la posibilidad de analizar la propagación de enfermedades infecciosas a escala planetaria. La razón del cambio, a parte de un mejor conocimiento de los procesos biológicos, es la abundancia de datos que las nuevas tecnologías proporcionan sobre la movilidad humana y la capacidad que los ordenadores nos dan para incorporar esa información en los modelos. En este artículo se revisan los avances más recientes en el área con un énfasis especial en explicar la filosofía de las metodologías computacionales empleadas, describir el tipo de datos necesarios y la potencialidad que las técnicas de simulación tienen para producir distintos niveles de información sobre la propagación de epidemias.

Palabras clave: Epidemiología computacional, predicción de patrones epidémicos, modelos basados en datos.

Abstract

The use of a mathematical framework to deal in a quantitative way with epidemiological problems is a relatively old field counting with almost three centuries. However, the applicability of the models proposed has been mainly restricted to some theoretical aspects of disease spreading or to the propagation in very localized geographical areas. This situation has drastically changed in the last few years and it is now possible to study the unfolding of epidemics at planetary scale. The reason behind this change is, apart of a better knowledge of the biological processes, the wealth of data that new technologies provide regarding human mobility as well as the ability to implement them into the models that the computers introduce. In this paper, the recent advances in this area are reviewed paying special attention to the computational frameworks, the detail of the data required by each of them and the quality of the outputs they produce concerning epidemic disease propagation.

Key words: Computational epidemiology, forecast epidemic patterns, data-driven models.

Introducción

Como otras áreas de las ciencias de la salud, la matemática aplicada a modelos epidemiológicos dio sus primeros pasos con el estudio de la viruela. En un trabajo presentado ante la Academia de las Ciencias de París en 1760, Daniel Bernoulli propuso un modelo de dinámica de poblaciones para analizar los efectos cuantitativos que la inoculación de bebés tenía en la tasa de mortalidad¹. Sus estimaciones, aunque no muy precisas, demostraban para un amplio rango de parámetros del modelo los beneficios de la inoculación a pesar de los riesgos que implicaba para la vida del bebé.

La evolución posterior del campo fue de la mano de los avances en medicina y en estadística, como por ejemplo los resultados de John Snow sobre la mortalidad por cólera en Londres o los de Peter Anton Schleisner sobre el tétanos en Islandia. El objetivo de estos trabajos era estudiar la localización de la mortalidad y validar, típicamente a posteriori, los beneficios que la adopción de medidas sanitarias podía tener. Estos estudios aportan sólo una parte de los ingredientes necesarios para la modelización epidemiológica. Es importante tener información tanto de la distribución espacial de las enfermedades como sobre sus vectores de infección y más en general de la evolución clínica de las personas o animales infectados, sin embargo la plasmación

de estos procesos en modelos matemáticos requiere la introducción de un formalismo y un lenguaje que se desarrolló más tarde durante la primera mitad del siglo XX.

Modelos SIR, SIS, SEIR...

En particular, fueron un matemático y un médico escoceses quienes dieron el primer paso para el desarrollo de un marco formal para los modelos epidémicos. Kermack y McKendrick propusieron en un artículo publicado en 1926 el llamado modelo SIR^{2,3}. Estos son en general modelos de poblaciones, en espíritu parecidos al desarrollado por Bernoulli. Las variables fundamentales en cada uno de ellos son números de individuos y cuando se representan en forma de ecuaciones diferenciales se hace además la aproximación de números altos. Las distintas letras de las siglas que identifican el modelo representan los estados en los cuales puede estar cada individuo. Por ejemplo, en el SIR: S significa susceptible, I infectado y R viene del inglés "removed" que quiere decir que estos individuos son inmunes y no pueden contraer de nuevo la enfermedad. Si mantenemos los mismos nombres para las variables: S es el número de personas susceptibles, I de infectados y R de inmunes, la dinámica del modelo SIR se rige por el conjunto de ecuaciones:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta I S, \quad \frac{dI}{dt} = \beta I S - \mu I,$$

$$\frac{dR}{dt} = \mu I.$$

La primera ecuación simplemente indica que la población de susceptibles sufre un decremento debido a los encuentros con individuos infectados a un ritmo marcado por el parámetro de infectividad β . La segunda muestra que la población de infectados se incrementa con el ritmo complementario y pierde individuos cuando estos se inmunizan al ritmo dado por el parámetro de recuperación μ . Por fin, la última ecuación no es necesaria porque la población total en el modelo N es fija y por tanto el número de individuos inmunes se puede calcular simplemente sustrayendo los susceptibles e infectados de N. Distintos valores de los parámetros sirven para modelar la evolución de enfermedades de contacto diferentes. En general, si la infectividad es muy baja, el modelo predice que la epidemia muere rápidamente y no produce un gran número de casos. Por otro lado, si fuese alta aparece una curva característica para la prevalencia con un fuerte incremento en el número de casos iniciales, un pico y finalmente un decaimiento lento en el número de individuos infectados.

La configuración de los posibles estados de los individuos en el modelo SIR es bastante simple, con sólo tres estados, y mecanismo de infección por contacto entre individuos. Aun así, este modelo se ha usado como punto de partida para caracterizar la propagación de algunas

enfermedades infecciosas como el SARS⁴. Si uno quiere tener en cuenta otros estados de los individuos tales como la latencia, infectados asintomáticos o un proceso diferente para individuos hospitalizados es necesario añadir un mayor número de variables y sus correspondientes siglas al nombre del modelo. Al modelar, por ejemplo, la propagación de la gripe es necesario tener en cuenta al menos el estado de latencia que los individuos infectados presentan y que puede durar en torno a uno o dos días. Esto hace que los modelos usados estén basados en elaboraciones del SEIR donde E significa "exposed" o infectado latente⁵⁻⁸. En modelos más realistas el número de estados y las transiciones entre ellos puede ser mucho mayor, pero a pesar de ello el formalismo matemático permanece relativamente inalterado.

Redes de contacto y movilidad

Los términos relacionados con la infectividad en los modelos anteriores asumen que cada individuo susceptible tiene una probabilidad fija de contactar con alguien infectado. Ciertamente esta probabilidad depende del número de infectados en la población, pero no del individuo susceptible en particular. Esta es una aproximación de gran calado que sirve para entender parte de la dinámica de la propagación de una enfermedad infecciosa pero que también limita la capacidad de estos modelos para realizar predicciones realistas. Los contactos entre individuos en una sociedad estructurada pueden ser considerados aleatorios sólo en una aproximación muy grosera de la realidad. Cada persona tiene amigos, colegas, familiares o vecinos que encuentra más frecuentemente y con quien pasa la mayor parte del tiempo. Dado que la probabilidad de contagio de las enfermedades infecciosas, especialmente aquellas de contacto, se beneficia de la proximidad entre individuos, es necesario tener en cuenta este tipo de interacciones si se quiere avanzar en el modelado de la propagación de epidemias.

En este punto entra otra de las ciencias clásicas, que se he desarrollado de forma independiente y que es necesario tener en cuenta para dar el siguiente paso conceptual. En sociología, las interacciones entre individuos en una sociedad ha sido modeladas tradicionalmente como redes o grafos casi desde el inicio del siglo XX⁹. La idea es representar los individuos como nodos y las relaciones entre ellos como conexiones. Esto permite formalizar el sistema desde el punto de vista matemático y aplicar o desarrollar conceptos relacionados con la llamada teoría de grafos. Por ejemplo, la representación de las relaciones como redes permite la definición precisa de la centralidad de un nodo en la red y por tanto la búsqueda de individuos que juegan papeles importantes o influyentes en los sistemas sociales.

Volviendo a la propagación de epidemias, las representación de las interacciones sociales como redes hacen

necesario una pequeña modificación de los modelos tipo SIR para tener en cuenta la estructura de la red. Ya no es tan fácil escribir ecuaciones como en la forma inicial de los modelos pero aún puede hacerse bajo ciertas aproximaciones¹⁰ y se pueden extraer conclusiones sobre el efecto que la red tiene en la propagación epidémica. Uno de los primeros resultados en este sentido concierne la capacidad de las enfermedades para propagarse. Anteriormente se ha mencionado que el parámetro de infectividad determinaba si existía o no una epidemia. Las enfermedades con un β muy bajo, menor que un cierto valor de corte, puede ser que se transmitan entre un pequeño grupo de gente pero no a nivel global a toda la población. Esto es cierto en la forma clásica de los modelos pero no es siempre así cuando se generalizan para tener en cuenta las redes de interacción. Si los individuos de la red son altamente heterogéneos en el número de conexiones, con algunos siendo mucho más sociables que otros, se ha demostrado que ese valor límite tiende a cero¹⁰. Cualquier enfermedad de contacto por pobre que sea en infectividad puede transmitirse a una fracción apreciable de toda la población.

Por experiencia uno sabe que éste no es el caso habitualmente. Esto tiene que ver con que las redes de interacción social puede que no sean tan heterogéneas como puede pensarse, algo que aun está en discusión, con el hecho que sean dinámicas ya que no pasamos todo el tiempo con nuestros contactos, primero nos encontramos con uno y luego con otros y por tanto existe un cierto orden que se debe respetar para que un patógeno se pueda transmitir, y también con que la distribución de la población en un país o un continente no está concentrada en un único punto. En realidad, la geografía es culpable en parte de la forma de la red de contactos humanos porque gente que vive muy separada tendrá en general pocas ocasiones de encontrarse cara a cara. Atención, porque pocas no significa ninguna, de hecho cuando lo que se persigue es entender como un patógeno pasa de Asia a África o de América a Europa, cuanta gente se mueve y como lo hace se convierte en un asunto esencial.

Aquí entran en la argumentación otras dos líneas del conocimiento y en particular de la ingeniería. Los patógenos infecciosos necesitan huéspedes para propagarse y es la capacidad de los huéspedes para cubrir grandes distancias en tiempo corto lo que produce que las enfermedades de contacto puedan pasar en pocos días o semanas de un continente a otro. Las posibilidades para viajar a larga distancia se ha incrementado enormemente en las últimas décadas gracias a los avances en ingeniería aeroespacial. Se estima además que el tráfico aéreo aumentará de forma continua en los próximos años, con lo que su importancia en epidemiología sólo puede crecer. El otro aspecto necesario y que también ha sido desarrollado recientemente es la capacidad para almacenar y analizar información de forma automática.

La información sobre movilidad tanto de larga distancia, como la derivada del tráfico aéreo, como de corta distancia con viajes entre casa y el lugar de trabajo son esenciales para el modelado realista de los patrones de propagación de enfermedades de contacto. La razón por la que el acceso a estos datos es tan importante es que en general los flujos de movilidad son altamente heterogéneos^{11,12,13}. Mientras que algunas rutas son seleccionadas por una buena parte de las personas que viajan, otras apenas se usan. Las rutas con mayor flujo marcan cuales son los caminos más probables para la propagación de enfermedades incrementando de esta forma la predictibilidad de los patrones espacio-temporales de propagación¹⁴⁻¹⁷. Los datos sobre movilidad pueden ser colectados de varias fuentes: por un lado están las oficinas del censo, que normalmente mantienen registros sobre cuanta gente vive en un municipio y trabaja en otro vecino. Por otro lado, están las oficinas de transporte de los distintos ministerios con relación al transporte y que suelen mantener bases de datos sobre el uso de los distintos medios de transporte. Finalmente, parte de esta información se puede encontrar también en los registros de asociaciones profesionales como, por ejemplo, IATA, asociación internacional de líneas aéreas.

Niveles de resolución de los modelos

Tras decidir que estructura tipo SIR, SEIR, etc., ajusta mejor la biología del patógeno cuya propagación se quiere modelar y coleccionar información sobre los niveles de población y movilidad de las distintas zonas geográficas a incluir en el modelo queda aun una cuestión que debe decidirse antes de poder realizar simulaciones. Esta cuestión esta relacionada con el nivel de detalle que el modelo tendrá, cuáles son las piezas fundamentales del modelo. La cantidad y calidad de los datos que serán necesarios para hacer la simulación realista y también la eficiencia computacional del mismo dependen crucialmente de esta decisión. Esencialmente existen dos opciones¹⁸: o se sigue cada individuo en lo que hace y donde está en cada momento, lo que se llama simulación de agentes, o se focaliza la atención en poblaciones, que son normalmente zonas geográficas delimitadas (meta-población) donde la gente puede interaccionar frecuentemente y se consideran los flujos de gente viajando de una a otra como el mecanismo de conexión entre las distintas meta-poblaciones. Ambas formas de aproximar el problema tienen ciertas ventajas e inconvenientes. Los modelos de agentes distinguen los individuos unos de otros y por tanto aspectos como el sexo, la edad, los niveles socio-económicos, asistencia a escuelas, etc., que pueden ser muy importantes en la propagación de algunas enfermedades, se pueden considerar de forma explícita. Sin embargo, el nivel del empeño computacional necesario es muy alto cuando la simulación se extiende a un país o un continente entero y, además, dado que este nivel de información no está disponible para cada individuo, en

el modelo se hacen asunciones que se intentan cuadrar en forma promedio con las estadísticas observadas en el censo. Por ejemplo, se puede saber que en una casa viven tres personas según el censo pero no se explicita su edad, sexo o lugar de trabajo o estudio. El investigador recurre entonces a la información sobre que fracción de familias tienen miembros de una cierta edad, trabajan o estudian a una cierta distancia de casa y asigna a esa casa una familia virtual que sigue las estadísticas pero que no necesariamente se corresponde con el perfil de la gente que realmente vive allí. Los modelos de meta-poblaciones obvian estos detalles y sustituyen lo que sucede al interno de cada población por una probabilidad efectiva de interacción entre individuos. Los datos necesarios a ese nivel están disponibles, así que no hay que recurrir a asignar aleatoriamente características a los elementos de la simulación, y desde el punto de vista computacional son más eficientes lo que permite estudiar el conjunto de las poblaciones del planeta. Aunque tienen sus propias desventajas: se pierde detalle sobre las características de los individuos y, aunque hay formas efectivas de recuperar algunos de ellos, si estos aspectos son importantes para la propagación de la enfermedad en estudio las predicciones del modelo pueden tener un cierto sesgo. A continuación revisaremos los resultados y la situación actual para cada una de estas dos formas de aproximar el problema.

Modelos de Agentes

Esta revisión no pretende ser exhaustiva y se centra, además, en el modelado de enfermedades de contacto y en particular en resultados recientes sobre la gripe. Aun así el objetivo es que sea suficiente para ofrecer una idea de la situación tanto respecto a la capacidad algorítmica como computacional para realizar simulaciones de propagación de epidemias con modelos de agentes a gran escala. Uno de los primeros resultados en este sentido se basa en el proyecto TRANSIMS que desde el final de la década de los 90 se desarrolló en el laboratorio de Los Álamos en Nuevo México. El objetivo de TRANSIMS era realizar simulaciones de agentes realistas para la población de Portland, Oregón, basándose en los datos de población, movilidad, niveles de ingresos, precios del suelo, etc., colectados por el servicio de censo norteamericano¹⁹. El modelo aplicado a epidemias fue bautizado como EPI-SIMS y se ha utilizado para simular en distintos escenarios de propagación de viruela, gripe y sarampión en la ciudad de Portland con algo más de medio millón de habitantes²⁰. Poco tiempo después, en 2005, un modelo similar se aplicó para estudiar la propagación de la gripe aviar, H5N1, en el sudeste asiático²¹. El modelo simulaba una epidemia afectando a una zona centrada en Tailandia pero incluyendo algunos países vecinos. Esencialmente, se trata de un cuadrado de unos 100 km de lado y que incluía un total de 80 millones de personas o agentes. La simulación mostraba una situación sin intervención y los resultados en la disminución del número de casos tras in-

tervenciones con antivirales o tras tomar acciones orientadas a disminuir los contactos sociales en la población. Modelos semejantes se han usado también aplicados a los EE. UU. y el Reino Unido con poblaciones de cerca de 300 y 60 millones de habitantes respectivamente²²⁻²⁵. El gran detalle de los modelos de agentes permite estudiar escenarios con intervenciones muy específicas para intentar frenar la propagación de la infección, como por ejemplo cerrar escuelas, distintos protocolos de vacunación discriminado por edad, etc. Estas medidas se pueden tomar solas o conjuntamente y aplicarse de forma homogénea o por separado y con diferencias en distintas zonas geográficas^{22,23}. La última pandemia de gripe también ha sido objeto de estudio con modelos de agentes. En particular, el grupo de S. Merler en Trento ha creado un modelo con datos del censo de una serie de países de Europa Occidental que juntos incluyen una población total de más de 200 millones de habitantes^{18,26-29}.

Meta-poblaciones y GLEaM

Los modelos de agentes son ya una realidad desde el punto de vista computacional. Pueden incluir muchos detalles de la vida real en la simulación y los resultados, incluyendo el análisis de escenarios de intervención, tienen también una muy alta resolución. Sin embargo, estos modelos tienen un problema en la validación y otro en el tiempo necesario para su ejecución. La primera cuestión viene del hecho de que el nivel de información sobre cada individuo necesario para la entrada de los modelos no está disponible en casi ninguna base de datos a gran escala. Existen diversas razones por las cuales esto es así: la protección de la privacidad es la más importante y, además, está el coste que requeriría coleccionar semejante nivel de información de cada individuo en encuestas directas. Por el contrario, los modelos de meta-poblaciones pierden en resolución pero aquellos realistas se basan en buena parte en datos disponibles en bases de datos públicas. Estos modelos tienen otra virtud añadida y es que su versión más simple permite un tratamiento analítico³⁰⁻³³. Aunque esto no es necesario cuando el objetivo es realizar simulaciones realistas, sirve para entender diversos aspectos de la propagación de enfermedades infecciosas. Por ejemplo, en qué casos y como la estructura de la red de transporte condiciona el umbral de infectividad para la propagación de un patógeno a nivel global³⁴.

Son precisamente estos estudios teóricos los primeros en el tiempo con respecto al modelo de meta-poblaciones³⁰⁻³³. El paso siguiente para la modelización realista se ha dado a lo largo de la década de 2000-2010 cuando información sobre el tráfico aéreo y otros medios de transporte ha comenzado a estar disponible^{7,8}. Uno de los últimos modelos en este sentido es GLEaM, cuyo nombre es un acrónimo de "Global Epidemic and Mobility model" (<http://www.gleamviz.org>)¹³. GLEaM se basa en datos de población a alta resolución geográfica que divi-

den el mundo en zonas de 15'x15' de arco, aprox. 20x20 km², obtenidos por un proyecto de Columbia University en colaboración con la NASA. La información sobre movilidad proviene de datos de tráfico aéreo y de movilidad pendular (casa-trabajo) recogido en el censo de más de 30 países alrededor del mundo. La conjunción de datos de ambas formas de movilidad permite realizar predicciones más ajustadas a la realidad sobre la propagación de epidemias. De hecho, el modelo ha sido validado con información de la última pandemia de gripe como se detalla a continuación. La existencia de los dos tipos de movilidad posibilita, además, la evaluación de los efectos que cada una de ellas tiene en la propagación de enfermedades de contacto. Esto se hizo para la gripe en Ref. 13 y se encontró que mientras los viajes en avión son responsables de la difusión veloz entre áreas geográficas alejadas como la propagación entre continentes, si se quiere tener una buena referencia de los patrones de propagación locales es necesario tener en cuenta la movilidad de corta distancia porque es con mucho la más intensa a escalas espaciales por debajo de los 200 km.

Resultados sobre la reciente pandemia de gripe H1N1

La última pandemia de gripe ha sido una situación única hasta el momento en la que al tiempo que se desarrollaba la epidemia se han podido utilizar los modelos epidemiológicos, entender su capacidad de predicción comparando con datos reales y evaluar con ellos las posibles medidas de contención que los gobiernos han tomado como campañas de vacunación o el uso de las reservas estratégicas de antivirales. Las pandemias de gripe no son frecuentes pero tampoco raras, ya que en el siglo XX ha habido un total de 4 y en el presente siglo ya se ha contabilizado una. Suceden cuando aparece una mutación de los virus de la gripe suficientemente alejada del común como para que una parte importante de la población no tenga inmunidad contra ella. Se da entonces una epidemia a nivel planetario que puede desarrollarse de forma asombrosamente rápida. Las medidas de contención son relativamente estándar aunque su implementación y la adhesión de la población dependen en parte de la virulencia del patógeno. En la última pandemia de H1N1 se ha calculado que la infectividad era relativamente alta aunque la mortalidad de la enfermedad es incluso menor que la de la gripe estacional³⁵⁻³⁷. Sin embargo, la baja mortalidad no se conoció hasta meses después del inicio de la epidemia y en un primer momento hubo una respuesta dura de las autoridades sanitarias, especialmente en México donde se llegó a clausurar escuelas y actos como conciertos o pases de cine que implicasen la aglomeración de gente o se llegó a repartir mascarillas en el metro de la capital. Más tarde las medidas se fueron relajando según fue clara la baja peligrosidad del patógeno³⁷. Aun así, el alto nivel de alerta a escala mundial ha llevado a tener una gran cantidad

de datos de buena calidad en relación con el número de casos iniciales y la llegada de las primeras personas infectadas a cada país³⁵.

Los modelos de agentes han sido usados para simular la epidemia de gripe H1N1 aunque sus resultados se refieren normalmente a un ámbito geográfico más reducido como un país como Italia o parte de un continente como Europa Occidental^{28,29}. El nivel de detalle que tienen estos modelos ha sido útil a la hora de ponderar distintas medidas de contención a nivel más local¹⁸. Han sido, sin embargo, los modelos de metapoblaciones y en particular GLEaM la herramienta que se ha empleado de forma exhaustiva para estudiar la propagación de la gripe pandémica de 2009 en tiempo casi real^{35,38-41}. Los primeros resultados datan de mayo de 2009 cuando la existencia de la epidemia se hizo pública a mediados de enero. Se han utilizado para evaluar la infectividad del patógeno, predecir los tiempos de llegada a distintas zonas geográficas y para evaluar las posibles estrategias de contención en términos de uso de anti-virales o vacunas^{39,40}. Las predicciones del modelo han sido validadas a posteriori comparándolas con las observaciones reales en distintas zonas del planeta⁴¹. Los resultados son buenos en lo referente a tiempos de llegada, de pico de la epidemia y la distribución geográfica mientras que fallan parcialmente en la estimación del número de infectados. Para llegar a una evaluación correcta de ese número se hacía necesario un conocimiento sobre la inmunidad de la población a la enfermedad que sólo estuvo disponible en un tiempo posterior.

Conclusiones

La epidemiología computacional ha avanzado enormemente desde la introducción del modelo SIR a principios del siglo XX. Los nuevos modelos están incorporando cada vez más factores tales como la geografía, los niveles de población y de movilidad que son esenciales para aproximaciones más realistas. Esto permite que finalmente sea posible realizar predicciones en ordenador de los patrones de propagación de las enfermedades infecciosas que resultan validadas más tarde por los datos reales de propagación obtenidos por los sistemas de alerta epidemiológicos. Los modelos han prestado una atención especial a la gripe debido a su rápida propagación, al buen conocimiento clínico de la evolución de los pacientes y del comportamiento epidemiológico de los virus que la causan. Sin embargo, la aplicabilidad de estos modelos no se limita sólo a la gripe sino que se pueden y de hecho se comienzan a usar para estudiar la propagación de otras enfermedades como la tuberculosis resistente, herpes, SARS, etc. Mucha de la información incluida en estos modelos se recoge aun por medios relativamente convencionales como el censo o las asociaciones profesionales, es probable

que las próximas generaciones de modelos se beneficie también de datos de movilidad, contactos y población con mucho mayor detalle provenientes de información recogidas por dispositivos móviles tales como teléfonos o tabletas. Es de esperar, por tanto, que modelos epi-

demiológicos cada vez más sofisticados se conviertan en herramientas utilizadas con más frecuencia por las autoridades de salud pública para la prevención de epidemias a nivel global evaluando con ellos las medias de contención antes de su aplicación real.

Bibliografía

1. Para una versión más accesible, ver por ejemplo la reedición del documento original por Sally Blower (2004). An attempt at a new analysis of the mortality by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Rev. Mod. Virol.* 14:275-288.
2. Anderson RM, May RM (1992), *Infectious Diseases in Humans* (Oxford Univ. Press, Oxford).
3. Diekmann O, Heesterbeek JAP (2000) *Mathematical epidemiology of infectious diseases: Model building, analysis and interpretation*. New York: John Wiley and Sons.
4. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP: Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses – past, present, future. *Epidemiol* 2005, 16:791-801.
5. Longini IM, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings D, Halloran ME (2005), Containing pandemic influenza at the source, *Science* 309:1083–1087.
6. Hufnagel L, Brockmann D, Geisel T (2004), Forecast and control of epidemics in a globalized world, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 101:15124–15129
7. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M, Vespignani A (2006), The role of airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 103:2015–2020.
8. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M, Valleron A-J, Vespignani (2007), Modeling the Worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions, *PLoS Medicine* 4:e13.
9. Freeman LC (2004), *The development of social network analysis: A study in the sociology of Science*, Empirical Press.
10. Pastor-Satorras R, Vespignani A (2001), Epidemic spreading in scale-free networks, *Phys. Rev. Lett.* 86:3200.
11. Viboud C, Bjornstad O, Smith DL, Simonsen L, Miller MA, Grenfell BT (2006), Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza, *Science* 312:447–451.
12. Barrat A, Pastor-Satorras R, Vespignani A (2004), The architecture of complex weighted networks, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 101:3747–3752.
13. Balcan D, Colizza V, Gonçalves B, Hu H, Ramasco JJ, Vespignani A (2009), Multiscale mobility networks and the large scale spreading of infectious diseases, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 106:21484.
14. Flahault A, Valleron A-J (1991), A method for assessing the global spread of HIV-1 infection based on air-travel, *Math. Popul. Stud.* 3:1–11.
15. Cooper BS, Pitman RJ, Edmunds WJ, Gay NJ (2006), Delaying the international spread of pandemic influenza, *PLoS Medicine* 3:e12.
16. Colizza V, Barrat A, Barthélemy M, Vespignani A (2006), The modeling of global epidemics: Stochastic dynamics and predictability, *Bull. Math. Bio.* 68:1893–1921.
17. Epstein JM et al. (2007), Controlling pandemic flu: The value of international air travel restrictions, *PLoS ONE* 2: e401.
18. Ajelli M et al. (2010), Comparing large-scale computational approaches to epidemic modeling: agent-based versus structured metapopulation models, *BMC Infectious Diseases* 10:190.
19. Riley S (2007). Large-Scale Spatial-Transmission Models of Infectious Disease. *Science* 316:1298–1301.
20. Simon PM, Nagel K (1999), Simple queuing model applied to the city of Portland, *International Journal of Modern Physics* 10:941-960.
21. Eubank S, Guclu H, Anil Kumar VS, Marathe MV, Srinivasan A, Torczkai Z, Wang N (2004), Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks, *Nature* 429:180–184.
22. Ferguson NM, Cummings DAT, Cauchemez S, Fraser C, Riley S et al. (2005), Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia, *Nature* 437:209–214.
23. Ferguson NM et al. (2006), Strategies for mitigating an influenza pandemic, *Nature* 442:448-452.
24. Germann TC, Kadau K, Longini IM, Macken CA (2006), Mitigation strategies for pandemic influenza in the United States, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 103:5935–5940.
25. Halloran ME et al (2008), Modeling targeted layered containment of an influenza pandemic in the United States, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 105:4639-4644.
26. Ajelli M, Merler S (2008), The impact of the unstructured contacts component in influenza pandemic modeling, *PLoS ONE* 3:e1519.
27. Ciofi degli Atti ML et al. (2008), Mitigation measures for pandemic influenza in Italy: An individual based model considering different scenarios, *PLoS ONE* 3: e1790.
28. Merler S, Ajelli M (2009), The role of population heterogeneity and human mobility in the spread of pandemic influenza, *Proc. R. Soc. B* 277:557-565.
29. Merler S, Ajelli M, Pugliese A, Ferguson NM (2011), Determinants of the spatiotemporal dynamics of the 2009 H1N1 pandemic in Europe: implications for real-time modelling, *PLoS Computational Biology* 7:e1002205.
30. Rvachev LA, Longini IM (1985), A mathematical model for the global spread of influenza, *Mathematical Biosciences* 75:3–22.
31. Sattenspiel L, Dietz K (1995), A structured epidemic model incorporating geographic mobility among regions, *Math. Biosci.* 128:71–91.
32. Keeling MJ, Rohani P (2002), Estimating spatial coupling in epidemiological systems: a mechanistic approach, *Ecology Letters* 5:20–29.

33. Grais RF, Hugh Ellis J, Glass GE (2003), Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza, *Eur. J. Epidemiol.* 18:1065–1072.
34. Colizza V, Vespignani A (2007), Invasion threshold in heterogeneous metapopulation networks, *Phys. Rev. Lett.* 99:149701.
35. Balcan D et al. (2009), Seasonal transmission potential and activity peaks of the new influenza A(H1N1): a Monte Carlo likelihood analysis based on human mobility, *BMC Medicine* 7:45.
36. Fraser C et al. (WHO team) (2009), Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): Early findings, *Science* 324:1557-1561.
37. Donaldson et al. (2009), Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study, *British Medical Journal* 339:b5213.
38. Bajardi P et al. (2009), Estimate of Novel Influenza A/H1N1 cases in Mexico at the early stage of the pandemic with a spatially structured epidemic model, *PLoS Currents Influenza Knol.*
39. Bajardi P et al. (2009), Modeling vaccination campaigns and the Fall/Winter 2009 activity of the new A(H1N1) influenza in the Northern Hemisphere, *Emerging Health Threats Journal* 2:e11.
40. Bajardi P et al. (2011), Human mobility networks, travel restrictions, and the global spread of 2009 H1N1 pandemic, *PLoS ONE* 6:e16591.
41. Tizzoni M et al. (2012), Real time numerical forecast of global epidemic spreading: case study of 2009 A/H1N1pdm, *BMC Medicine* .

Los Premios Nobel de Medicina 1901 – 2012, de Blas Gil Extremera

Joan March Noguera

Que un doctor amb trajectòria i currículum tan brillants com els de Gil Extremera hagi tret a llum un llibre sobre les biografies dels premiats amb el Nobel de medicina és una bona notícia pels historiadors de les ciències i pels ciutadans en general interessats en saber com ha evolucionat la medicina en els darrers 150 anys.

Així doncs el llibre *Los Premios Nobel de Medicina. 1901 - 2012* és el resultat de la feliç conjunció d'una prestigiosa editorial (Springer Healthcare mitjançant la seva divisió InScienceCommunications) i un bon escriptor, el catedràtic de la Universidad de Granada Blas Gil Extremera.

El llibre desgrana al llarg de 388 pàgines les biografies dels premis Nobel de Medicina o Fisiologia, com és títol oficial del guardó, de forma succinta però precisa, exposant en cada cas les raons que expliquen perquè ha rebut el premi.

Alguns dels premiats són ben coneguts pel gran públic com el metge anglès Sir Alexander Fleming (1881-1955), guanyador del premi de forma compartida de l'any 1945, o James D. Watson (1928-) i Francis H. C. Crick (1916-2004), guardonats el 1962 per la descoberta de l'estructura molecular de l'ADN, però la immensa majoria són desconeguts pels professionals i inclús pels historiadors de les ciències de la salut.

La introducció del llibre, tan ben escrita, glossa la figura d'Alfred Nobel (1833-1896) i és un aperitiu excel·lent per obrir l'interès per llegir les biografies que segueixen.

Des de Medicina Balear no podem deixar de ressenyar que entre les biografies dels guardonats figuren les de dos noms lligats estretament a la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears.

El primer, el Prof. Severo Ochoa de Albornoz (1905 – 1993), va rebre el premi Nobel compartit l'any 1959 gràcies a les seves investigacions sobre el RNA. La biografia destaca la seva labor posterior al Nobel per aixecar el nivell de la investigació bioquímica a Espanya. El 1969 el Prof. Severo Ochoa va desplaçar-se a Mallorca i va prendre possessió, en sessió solemne celebrada el 3 de juny, com a acadèmic d'honor de la nostra Reial Acadèmia.

El segon, el Prof. Jean Dausset (1916-2009), va ésser guardonat amb el Premi Nobel de 1980. Jean Dausset tan lligat a Mallorca els darrers quinze anys de la seva vida va rebre el Nobel fonamentalment pel descobriment del sistema Human Leucocyte Antigen (HLA); aquest descobriment va resultar fonamental pel desenvolupament dels estudis immunològics i conseqüentment va obrir definitivament la via als transplants de tot tipus. Dausset, que va rebre al llarg de la seva vida una de les llistes més llargues de reconeixements que pot tenir una persona, entre ells el de Doctor Honoris Causa de la Universitat de les Illes Balears l'any 2003, tenia en particular estimació el títol d'acadèmic d'honor de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, que va rebre el 1993.

Com és natural trobam la biografia del Premi compartit de l'any 1906 Prof. Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), figura cabdal de la histologia i la patologia, en la que hi ha més comentaris sobre la filosofia de vida i de l'investigador Cajal que a altres biografies, més positivistes. Cal afegir en aquest punt i per acabar que Ramón y Cajal va rebre el 1910 el títol de president honorari del Col·legi Mèdicofarmacèutic de les Balears.



Los Premios Nobel de Medicina 1901-2012
Blas Gil Extremera.
Springer, InScienceCommunication; 2012

PREMIS

Programa de Premis convocats per al curs 2013

A.- PREMI DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

La Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears obri Concurs per concedir, durant l'any 2013, el Premi d'aquesta Reial Acadèmia, de títol d'Acadèmic corresponent i 1000 €, a l'autor del millor treball presentat sobre un tema de Medicina o Cirurgia en qualsevol de les seves especialitats.

B.- PREMIS PATROCINATS

Així mateix, la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears convoca, en col·laboració, els següents premis dotats de 1500 € i un diploma acreditatiu al primer firmant:

Premi Fundació Mateu Orfila, a la trajectòria d'un professional de la salut.

Premi Jean Dausset, a la millor tesis de Medicina i Ciències Afins feta a les Illes Balears, dins el darrer curs acadèmic.

Premi Doctor Ramon Rotger Moner, per al millor estudi sobre cirurgia i especialitats quirúrgiques.

Premi Fundació MAPFRE, per al millor estudi sobre patologia traumàtica.

Premi Metges Rosselló, per al millor estudi sobre Urologia.

Premi TIRME, per al millor estudi sobre sanitat ambiental.

Premi USP Clínica Palmplanas, al millor estudi sobre les especialitats mèdiques.

La concessió dels premis es regirà per les següents:

BASES

1. El Premi Jean Dausset es concedirà a la millor tesis doctoral de Medicina i ciències afins feta a les Illes Balears dins el darrer curs acadèmic. La concessió serà acordada per la Reial Acadèmia i el Col·legi Oficial de Metges de les Illes Balears, entre les propostes rebudes abans del dia 1 de novembre de 2013.

2. El Premi Fundació Mateu Orfila es concedirà a un professional sanitari seleccionat d'entre els currículums proposats per les entitats de la Comunitat Autònoma de les Illes Balears que tinguin relació amb les ciències de la salut. Les propostes i currículums s'hauran de trametre abans de dia 1 de novembre de l'any 2013.

3. Als altres premis podran concursar-hi doctors o llicenciats en Medicina i Cirurgia o en altres ciències afins. Els aspirants hauran de trametre els seus treballs abans de dia 1 de novembre de l'any 2013. Els patrocinadors podran divulgar les bases del concurs de cadascun dels premis en els mitjans de comunicació que estimin adients.

4. Els treballs que optin als premis hauran de ser originals i inèdits, no essent acceptats aquells que en el moment de l'adjudicació hagin estat publicats total o parcialment.

5. Els treballs hauran d'estar escrits en programa Word, a un espai i mig. L'extensió dels originals serà d'un mínim de 20 fulls i un màxim de 50 fulls DIN A4 per una sola cara, incloent en el text, bibliografia o referències documentals, a més de la iconografia complementària.

6. Els originals (quatre còpies impreses i un CD), redactats en llengua catalana o castellana, seran tramesos a la Secretaria General de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears (Carrer de Can Campaner, 4, baixos. 07003 Palma de Mallorca) pel sistema de lema i plica, sense firma de l'autor o autors, dels que la seva identitat, direcció i telèfon haurà de figurar en un sobre tancat, identificat amb el mateix lema del treball original. Junt al lema, en el treball figurarà clarament el nom del premi al que es concorre.

– Degut a les seves característiques, el Premi Jean Dausset no es presentarà amb el sistema de lema i plica al haver estat pública la seva lectura, i es presentarà mitjançant una còpia escrita i quatre CD's.

7. En aquells casos que la Reial Acadèmia estimi adient, pel contingut del treball presentat, podrà assignar-lo a optar al Premi més afí a aquell.
8. Els premis es votaran en sessió de govern extraordinària de la Reial Acadèmia, previ informe de la Comissió corresponent. En els premis patrocinats, un representant designat pel patrocinador podrà participar, amb veu però sense vot, a les deliberacions de la Secció d'avaluació.
9. La decisió del concurs serà inapel·lable i es farà pública a través de roda de premsa amb els mitjans de comunicació locals, així com altres mitjans que la Reial Acadèmia estimi adients. Igualment serà comunicat oficialment al primer autor firmant dels treballs premiats. El lliurament dels premis tindrà lloc a la Solemne Sessió Inaugural del curs acadèmic de 2014. El secretari general de la Reial Acadèmia reflectirà a la Memòria escrita anual una semblança del patrocinador.
10. En el cas que el treball guardonat amb el Premi de la Reial Acadèmia fos més d'un autor, el títol d'Acadèmic corresponent sols serà atorgat, obligatòriament, al primer firmant.
11. Els treballs premiats quedaran en propietat de la Reial Acadèmia de Medicina de les Illes Balears, que podrà publicar-los a la seva revista Medicina Balear, en el qual cas podrà sol·licitar als autors les correccions necessàries amb la finalitat d'adaptar-les a les característiques de la dita publicació.
12. Els premis no podran dividir-se però podran ser declarats deserts, en el qual cas la quantia dels premis patrocinats es destinarà a beques concedides per un concurs convocat a tal fi, que es publicarà als medis de comunicació i pàgina web de la Reial Acadèmia.
13. La participació en el present concurs implica l'acceptació total de les bases d'aquesta convocatòria, de la que la interpretació exclusiva serà d'aquesta Reial Acadèmia.

El Secretari General,

Pere Riutord Sbert

Vist-i-plau,
El president,

Bartomeu Anguera Sansó

Palma, 24 de gener de 2013.

TARJETA EXCLUSIVE

Disfruta de las ventajas de la primera tarjeta "Etiqueta Negra".



Te presentamos la nueva tarjeta **Exclusive de Banca March**, una tarjeta diseñada especialmente para nuestros clientes más exclusivos.

Disfruta de un excepcional abanico de servicios y descuentos exclusivos: servicio de reservas, descuentos en spas, balnearios y campos de golf, plan de protección de tarjetas y de teléfono móvil, seguro de asistencia en viajes con las coberturas más amplias del mercado, seguro de accidentes de 1 millón de euros y un largo etcétera, que sitúan al más alto nivel a la tarjeta Exclusive y a su titular.

Infórmate en nuestras oficinas, en www.bancamarch.es o llamando al teléfono **901 111 000**

Más
de **80 años**
a tu servicio

**TRADICIÓN
DE FUTURO**

 **BANCA MARCH**

MEDICINA · BALEAR

PUBLICACIÓ DE LA REIAL ACADÈMIA DE LA MEDICINA DE LES ILLES BALEARS

www.medicinabaleaar.org