

Real Academia de Medicina del País Vasco Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia



# Revista de la Real Academia de Medicina del País Vasco

Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia Aldizkaria

Journal of the Royal Academy of Medicine of The Basque Country

Prof. Juan Manuel de Gandarias y Bajón

Primer presidente electo de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia



Rev Real Acad Med País Vasco. 2022; Volumen 1(1):1-95.

© Real Academia de Medicina del País Vasco Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia

#### Soporte editorial



Grupo Aula Médica S.L. C/ Gandía, 1 - Local 9-A 28007 Madrid (España) www.grupoaulamedica.com

Contacto de soporte editorial: Correo electrónico: coello@grupoaulamedica.com

ISSN: 2792-5846 Dep. Legal: M-27937-2021 Impreso en España

# Comité editorial

#### Director

Dr. D. Javier Aranceta Bartrina

#### **Editores asociados**

Dr. D. Luis Casis Sáenz Dra. Dña. Carmen Pérez Rodrigo

# Comité de expertos y revisores

#### **Presidente**

Dr. D. Javier Aranceta Bartrina

#### Secretario general

Dr. D. Luis Casis Sáenz

#### Expertos y revisores

Dr. D. José Segarra Doménech

Dr. D. José M.ª Usandizaga Pombo

Dr. D. José M.<sup>a</sup> Sánchez Fernández

Dr. D. Manuel Vitoria Ortiz

Dr. D. Manuel Anitua Solano

Dr. D. Manuel Perona Álvaro

Dr. D. Francisco Javier Goiriena de Gandarias y Gandarias

Dr. D. Ignacio Uriarte Soriano

Dr. D. Ernesto Casis Sáenz

Dr. D. Miguel Ángel Crovetto de la Torre

Dr. D. Francisco Santaolalla Montoya

Dr. D. Francisco Luis Dehesa Santiesteban

Dr. D. Ricardo Franco Vicario

Dr. D. Juan José Zarranz Imirizaldu

Dr. D. Francisco Santaolalla Montoya

Dr. D. Enrique Hilario Rodríguez

Dr. D. Jaime Gil Lozano

Dr. D. Eduardo González Pérez-Yarza

Dr. D. Enrique Hilario Rodríguez

Dr. D. Félix M.ª Goñi Urcelav

Dr. D. Juan Durán de la Colina

Dr. D. Jaime Méndez Martín

Dr. D. Miguel Gutiérrez Fraile

Dr. D. Jesús F. Escanero Marcén

Dr. D. Juan Gondra del Río

Dr. D. José Ramón Calvo

Dra. Dña. Carmen Pérez Rodrigo

Dr. D. Jaime Gil Lozano

# Académicos de la RAMPV/EHMEA

Académico: Juan Manuel de Gandarias y Bajón

Fecha de ingreso: 27 de octubre de 1971

**Título del discurso:** Regulación de la presión arterial:

nuevas aportaciones.

Contestación: Félix Sanz Sánchez. Real Academia

Nacional de Medicina.

Académico: Julián Guimón Rezola Fecha de ingreso: 1 de diciembre de 1971

Título del discurso: El Doctor Areilza, precursor de la

Universidad de Bilbao.

Contestación: Manuel Usandizaga Soraluce. Real

Academia del Distrito de Barcelona.

Académico: Juan Viar Bayo

Fecha de ingreso: 19 de enero de 1972

Título del discurso: Etiopatogenia de la litiasis biliar. Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. Real

Academia de Medicina de Bilbao.

Académico: Ángel Castresana Guinea Fecha de ingreso: 23 de febrero de 1972

**Título del discurso:** La operación de la catarata senil. **Contestación:** Manuel Bermejillo Martínez. Real

Academia Nacional de Medicina.

Académico: Enrique Ornilla Benito Fecha de ingreso: 19 de abril de 1972

Título del discurso: Medio siglo de vida del Sanatorio

Marino de Gorliz.

Contestación: Juan Viar Bayo. Real Academia de

Medicina de Bilbao.

**Académico:** Carmelo Gil Turner **Fecha de ingreso:** 24 de mayo de 1972

Título del discurso: La cirugía del futuro, cirugía del

año 2000.

Contestación: Pedro Laín Entralgo. Real Academia

Nacional de Medicina.

Académico: José Segarra Domenech Fecha de ingreso: 30 de mayo de 1972

Título del discurso: Significado biológico del calcio en

los organismos superiores.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. Real

Academia de Medicina de Bilbao.

Académico: Manuel Salaverri Aranguren

Fecha de ingreso: 1972

Título del discurso: Concepto actual de la ortopedia y

traumatología.

Contestación: Julián Guimón Rezola. Real Academia de

Medicina de Bilbao.

Académico: René Sarrat Torreguitart Fecha de ingreso: 24 de enero de 1973

Título del discurso: Aportaciones al conocimiento del

sistema neurosecretor.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. Real

Academia de Medicina de Bilbao.

Académico: Tomás Corral Novales Fecha de ingreso: 23 de mayo de 1973 Título del discurso: Inmunoglobulinas.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. Real

Academia de Medicina de Bilbao.

Académico: José María Rivera Pomar Fecha de ingreso: 14 de noviembre de 1973

Título del discurso: El aparato de Golgi y la dinámica de

la secreción celular.

Contestación: César Aguirre Viani, Real Academia de

Medicina y Cirugía de Valladolid.

Académico: Luis Manuel y Piniés Fecha de ingreso: 3 de mayo de 1974

Título del discurso: La patología general del cáncer en

el hígado.

Contestación: Manuel Bermejillo Martínez, Presidente de

la Real Academia Nacional de Medicina.

Académico: Natalio Sánchez Plaza Fecha de ingreso: 30 de mayo de 1974

Título del discurso: Aspectos epidemiológicos de la

poliomielitis en Bizkaia.

Contestación: Valentín Matilla Gómez, Secretario General Perpetuo de la Real Academia Nacional de

Medicina.

**Académico:** Rodrigo González-Pinto López **Fecha de ingreso:** 17 de junio de 1975

Título del discurso: Sociopsicopatología de la

inadaptación juvenil.

Contestación: Ramón Sarro Burbano. Real Academia de

Medicina de Barcelona.

Académico: José Mira Gutiérrez

Fecha de ingreso: 28 de octubre de 1975

**Título del discurso:** Aspectos inmunológicos de la

patología tumoral.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. RAM

Bilbao.

**Académico:** Juan Vicente Martín Zorraquino **Fecha de ingreso:** 23 de marzo de 1976

**Título del discurso:** Algunas investigaciones sobre difusión y transporte de contaminantes en el

medioambiente atmosférico.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. RAM

Bilbao.

Académico: Santos Sanz Sánchez Fecha de ingreso: 26 de abril de 1977

Título del discurso: La pediatría como biografía del

hombre.

Contestación: Juan Bosch Marín. Real Academia

Nacional de Medicina.

Académico: José M.ª Usandizaga Pombo Fecha de ingreso: 5 de junio de 1978

**Título del discurso:** La evolución histórica de la

enseñanza de la obstetricia y ginecología.

Contestación: Carmelo Gil Turner. Real Academia de

Medicina de Bilbao.

Académico: José M.ª Sánchez Fernández Fecha de ingreso: 18 de noviembre de 1980

Título del discurso: La otorrinolaringología actual: sus

progresos y retos.

Contestación: Jaime Marco Algarra. Real Academia de

Medicina de Valencia.

Académico: Emilio Gil del Río Fecha de ingreso: 9 de junio de 1981

Título del discurso: Las ametropías y su corrección:

pasado y presente.

**Contestación:** Emiliano Hernández Benito. Real Academia de Medicina y Cirugía de Salamanca.

Académico: Juan Tomás Negueruela Ugarte

Fecha de ingreso: 30 de junio de 1981

**Título del discurso:** Indeterminismo radiológico.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. Real

Academia de Medicina de Bilbao.

Académico: Manuel Vitoria Ortiz

Fecha de ingreso: 4 de diciembre de 1981

Título del discurso: Evolución histórica de la gota: de la

podagra a la síntesis de las purinas.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. Real

Academia de Medicina de Bilbao.

Académico: Manuel Anitua Solano Fecha de ingreso: 12 de marzo de 1982

**Título del discurso:** Algunas reflexiones sobre pasado,

presente y futuro de la angiología y cirugía vascular. **Contestación:** Antonio Pérez Casas. Académico de Número de las Reales Academias de Medicina y Cirugía

de Valladolid y Oviedo.

**Académico:** Gustavo Adolfo Ortiz Urdiain **Fecha de ingreso:** 18 de junio de 1982

**Título del discurso:** Apuntes para la reconstrucción de la

universidad en España.

**Contestación:** Ángel Varela Jiménez. Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de

Salamanca.

Académico: Juan Gaminde Alix

Fecha de ingreso: 1984

Título del discurso: Reumatismo y cirugía. Pasado y

presente.

Contestación: Emilio Gil del Río. RAMPV/EHMEA.

Académico: Manuel Perona Alvaro

Fecha de ingreso: 1985

**Título del discurso:** La periodoncia. Pasado y presente. **Contestación:** Juan Sebastián López Arranz. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo.

Académico: Juan M.ª Burutarán Sánchez del Peral

Fecha de ingreso: 1985

Título del discurso: El pie y su circunstancia.

Contestación: José M.ª Usandizaga Pombo. RAMPV/

EHMEA.

Académico: Carlos Sanz Acin Fecha de ingreso: 1985

Título del discurso: La cirugía en la litiasis biliar. Pasado,

presente y futuro.

Contestación: Emilio Gil del Río. RAMPV/EHMEA.

Académico: Francisco Javier Goiriena de Gandarias y

Gandarias

Fecha de ingreso: 1985

**Título del discurso:** Evolución histórica de la problemática de salud pública en occidente. **Contestación:** Emilio Gil del Río. RAMPV/EHMEA.

Académico: Ignacio Uriarte Soriano

Fecha de ingreso: 1986

Título del discurso: La transfusión sanguínea en el

siglo xvII.

Contestación: Emilio Gil del Río. RAMPV/EHMEA.

Académico: Juan Uruñuela Bernedo

Fecha de ingreso: 1986

Título del discurso: Las enfermedades cutáneas en la

historia del pueblo vasco.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón.

RAMPV/EHMEA.

Académico: José Guimón Ugartechea

Fecha de ingreso: 1990

Título del discurso: Aproximación psicoanalítica a Pío

Baroja.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón.

RAMPV/EHMEA.

Académico: Víctor Bustamante Murga

Fecha de ingreso: 1991

**Título del discurso:** El rostro humano de la medicina. **Contestación:** René Sarrat Torreguitart. RAMPV/EHMEA.

Académico: Juan José Goiriena de Gandarias y

Gandarias

Fecha de ingreso: 30 de junio de 1992 Título del discurso: La salud del año 2000.

Contestación: José Ángel Sánchez Asiaín. Académico de

otras reales academias.

Académico: Jesús Llona Larrauri

Fecha de ingreso: 1996

Título del discurso: Nutrición, gastronomía y salud.

Algunos aspectos de la dieta de los vascos.

Contestación: Manuel Vitoria Ortiz. RAMPV/EHMEA.

Académico: J. Ignacio Azkuna Urreta Fecha de ingreso: 15 de abril de 1996

**Título del discurso:** Sanidad y estado de bienestar. **Contestación:** Juan Tomás Negueruela Ugarte. RAMPV/

LHMLA.

Académico: Luis Gimeno Alfós (in memoriam) Fecha de ingreso: 16 de junio de 1996 (leído por el

Dr. J. M. de Gandarias)

Título del discurso: Oncología clínica vs. cinética

tumoral.

Contestación: Santos Sanz Sánchez. RAMPV/EHMEA.

Académico: Javier Garro Barrio Fecha de ingreso: 17 de junio de 1996

Título del discurso: Bases moleculares de la terapéutica

dentinogénica.

Contestación: Francisco Javier Goiriena de Gandarias.

RAMPV/EHMEA.

Académico: José Antonio Iriarte Ezkurdia Fecha de ingreso: 14 de diciembre de 1999

Título del discurso: Tratamiento anticoagulante oral.

Ayer, hoy y mañana.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón.

RAMPV/EHMEA.

Académico: Luis Casis Sáenz

Fecha de ingreso: 10 de julio de 2001

Título del discurso: Liberación cíclica hormonal. Nuevas

aportaciones.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón.

RAMPV/EHMEA.

Académico: Ernesto Casis Sáenz

Fecha de ingreso: 30 de noviembre de 2004 Título del discurso: El laboratorio actual.

Contestación: Juan Manuel de Gandarias y Bajón. RAMPV/EHMEA.

**Académico:** Miguel Ángel Crovetto de la Torre **Fecha de ingreso:** 25 de octubre de 2005

Título del discurso: El fenómeno de Tullio en el 2005. Contestación: Rene Sarrat Torreguitart. RAMPV/EHMEA.

Académico: Francisco Santaolalla Montoya Fecha de ingreso: 24 de mayo de 2010

**Título del discurso:** El estudio del ganglio centinela mediante linfogammagrafía en la valoración de la

afectación metastásica ganglionar en los tumores sólidos

malignos de cabeza y cuello.

Contestación: José Antonio Iriarte Ezkurdia. RAMPV/

EHMEA.

**Académico:** Javier Aranceta Bartrina **Fecha de ingreso:** 2 de febrero de 2011

Título del discurso: Estrategias comunitarias de

prevención de la obesidad.

Contestación: José Antonio Iriarte Ezkurdia. RAMPV/

EHMEA.

**Académico:** Ricardo Franco Vicario **Fecha de ingreso:** 7 de febrero de 2011

Título del discurso: La enfermedad tuberculosa al inicio

del siglo xxı.

Contestación: José Antonio Iriarte Ezkurdia. RAMPV/

EHMEA.

Académico: Francisco Luis Dehesa Santisteban

Fecha de ingreso: 14 de febrero de 2011

**Título del discurso:** Tecnología alimentaria y salud humana. El caso de la leche y los productos lácteos. La industria alimentaria como estrategia sanitaria. Producciones artesanales y seguridad alimentaria. Elikagai teknologia eta giza osasuna. Esnea eta esnekien kasua. Janari induustria osasun estrategia moduan. Artisau ekoispenak eta elikagai sekuritatea.

Contestación: Jesús Llona Larrauri. RAMPV/EHMEA.

Académico: Juan José Zarranz Imirizaldu Fecha de ingreso: 11 de abril de 2013

**Título del discurso:** El sueño y sus trastornos en el arte. **Contestación:** Fernando Reinoso Suárez. Real Academia

Nacional de Medicina.

**Académico:** Eduardo González Perez-Yarza **Fecha de ingreso:** 27 de junio de 2014

Título del discurso: El niño crónicamente enfermo. Contestación: Francisco Santaolalla Montoya. RAMPV/

**EHMEA** 

Académico: Enrique Hilario Rodríguez Fecha de ingreso: 31 de octubre de 2014

Título del discurso: Construyendo una identidad y un

futuro. Sociedad, ideario y medicina.

Contestación: Luis Casis Sáenz. RAMPV/EHMEA.

Académico: Félix M.ª Goñi Urcelay Fecha de ingreso: 22 de abril de 2016 Título del discurso: Estudios biofísicos sobre

membranas celulares.

Contestación: Francisco Rubia Vila. Real Academia

Nacional de Medicina.

**Título del discurso:** La patología dual: un problema actual con especial referencia a la psicosis por drogas. **Contestación:** Julio Belarmino Bobes García. Presidente de la Real Academia de Medicina del Principado de

Asturias.

Datos y biografías de los académicos en la página web de la Real Academia: www.ehmea-rampv.org

# Académicos de honor

La Academia cuenta también con un importante listado de académicos de honor, entre quienes se encuentran los eminentes científicos James Dewey Watson (Nobel), Severo Ochoa de Albornoz (Nobel), Santiago Grisolía García o Margarita Salas Falgueras. Otros académicos de honor son los premios nobeles César Milstein y Sir Aaron Klug y los eminentes científicos Joaquín Poch Broto, Jaime Marco Clemente, Marc Verstraate o Salvador Moncada. También tenemos el honor de contar con académicos correspondientes de gran talla profesional y personal como son el Prof. Lluis Serra Majem (Medicina Preventiva y Salud Pública), Prof. Juan Gondra del Río (Anatomía Humana y Medicina Deportiva), Prof. Alfonso Delgado Rubio (Pediatría) o el Prof. Jesús F. Escanero Marcén (Fisiología Humana, Zaragoza). Presentamos a continuación el listado de académicos de honor:

- Excmo. Sr. Dr. D. Severo Ochoa y Albornoz
- Excmo. Sr. Dr. D. Santiago Grisolía García
- Excma. Sra. Dra. Dña. Margarita Salas Falgueras
- Excmo. Sr. Dr. D. Joaquín Poch Broto
- Excmo. Sr. Dr. D. Jaime Marco Clemente
- Excmo. Sr. Dr. D. César Navarro de Francisco
- Excmo. Sr. Dr. D. Juan Sebastián López Arranz
- Excmo. Sr. Dr. D. Pedro Solé
- Excmo. Sr. Dr. D. José Ángel Sánchez Asiaín
- Excmo. Sr. Dr. D. César Milstein
- Excmo. Sr. Dr. D. Bronko Nicetic
- Excmo. Sr. Dr. D. Jean Peyresblanques
- Excmo. Sr. Dr. D. James Dewey Watson
- Excmo. Sr. Dr. D. Sir Aaron Klug
- Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Guillamón Fernández
- Excmo. Sr. Dr. D. Marc Verstraate
- Excmo. Sr. Dr. D. Ramón Losada Rodríguez
- Excmo. Sr. Dr. D. Salvador Moncada
- Excmo. Sr. Dr. D. Francisco Llavero Avilés
- Excmo. Sr. Dr. D. Alfredo Rocafort Nicolau
- Excmo. Sr. Dr. D. Antonio Bascones

# Índice

COMITÉ EDITORIAL	i
COMITÉ DE EXPERTOS Y REVISORES	i
ACADÉMICOS DE LA RAMPV/EHMEA	ii
ACADÉMICOS DE HONOR	vi
<b>EDITORIAL.</b> Javier Aranceta Bartrina. Presidente de la Real Academia de Medicina del País Vasco/Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia	1
PAPEL DEL METABOLISMO PEPTÍDICO EN LA REPRODUCCIÓN: DE LA REGULACIÓN DEL CICLO SEXUAL A SU FUNCIÓN SOBRE LOS GAMETOS. Luis Casis Sáenz.	
ROLE OF PEPTIDE METABOLISM IN REPRODUCTION: FROM THE REGULATION OF THE SEXUAL CYCLE TO ITS FUNCTION ON GAMETES	
METABOLISMO PEPTIDIKOAREN ZEREGINA UGALKETAN: SEXU-ZIKLOAREN ERREGULAZIOTIK GAMETOEN GAINEAN DUEN FUNTZIORA	2-11
IMPLEMENTACIÓN DE UN MÉTODO MICROCALORIMÉTRICO PARA EL ESTUDIO DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS EN OBESOS. Emilio J. González-Ramírez, Jesús Sot, Olaia Velasco, Alicia Martín, Sonia Gaztambide, Alicia Alonso, Luis Castaño y Félix M. Goñi. IMPLEMENTATION OF A MICROCALORIMETRIC METHOD FOR THE STUDY OF PLASMA PROTEINS IN SUBJECTS WITH OBESITY	
MIKROKALORIMETRIKO METODO BAT EZARTZEA OBESOETAN PROTEIN PLASMATIKOAK AZTERTZEKO	12-18
EL PACIENTE QUIRÚRGICO ANCIANO. Jaime Méndez Martín. THE ELDERLY SURGICAL PATIENT ADINEKO PAZIENTE KIRURGIKOA	19-28
ENFERMEDADES HUMANAS POR PRIONES. UNA REVISIÓN GENERAL DESDE LA EXPERIENCIA DEL PAÍS VASCO. Juan José Zarranz Imirizaldu.	19 20
HUMAN PRION DISEASES. A GENERAL REVIEW BASED ON THE BASQUE COUNTRY EXPERIENCE	
PRIOIEK ERAGINDAKO GIZA GAIXOTASUNAK. BERRIKUSPEN OROKORRA EUSKAL AUTONOMIA ERKIDEGOKO ESPERIENTZIATIK	29-40

EL PAPEL DE LOS MURCIÉLAGOS EN LAS ZOONOSIS  Y SU IMPORTANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA. Francisco L. Dehesa Santisteban.	
THE ROLE OF BATS IN ZOONOSES AND THEIR IMPORTANCE FOR PUBLIC HEALTH	
SAGUZARREK ZOONOSIETAN DUTEN ZEREGINA ETA OSASUN PUBLIKORAKO	
DUTEN GARRANTZIA	41-50
EL APRENDER A APRENDER EN NUESTRAS MANOS. Jesús Fernando Escanero Marcén.	
LEARNING TO LEARN IN OUR HANDS	
IKASTEN IKASTEA GURE ESKUETAN	51-57
LUIS MANUEL Y PINIÉS, EL PRIMER PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO / EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA. UN OASIS EN EL HOSPITAL DE BASURTO DE LA POSGUERRA. Juan Gondra Rezola.	
LUIS MANUEL Y PINIÉS, THE FIRST PRESIDENT OF THE ROYAL ACADEMY	
OF MEDICINE OF THE BASQUE COUNTRY / EUSKAL HERRIKO	
MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA. AN OASIS IN THE BASURTO HOSPITAL IN THE POST-WAR PERIOD	
LUIS MANUEL Y PINIÉS, EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE	
AKADEMIAKO LEHEN PRESIDENTEA. OASI BAT GERRAOSTEKO BASURTUKO OSPITALEAN	58-64
	30 0 1
EL SUICIDIO. FENÓMENO HUMANO. Miguel Gutiérrez Fraile.	
SUICIDE. HUMAN PHENOMENON	
SUIZIDIOA. GIZA FENOMENOA	65-71
LA HISTOLOGÍA EN LA HISTORIA DE LA MEDICINA. UNA BREVE RESEÑA. I DE LOS ALBORES DE LA CIENCIA HASTA LA ILUSTRACIÓN. Enrique Hilario Rodríguez y Antonia Álvarez Díaz. HISTOLOGY IN THE HISTORY OF MEDICINE. A BRIEF OVERVIEW.	
I FROM THE DAWN OF SCIENCE TO ENLIGHTENMENT	
HISTOLOGIA MEDIKUNTZAREN HISTORIAN. AIPAMEN LABUR BAT. I ZIENTZIAREN HASTAPENETATIK ILUSTRAZIORA ARTE	72-78
ESTADO ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LOS ACÚFENOS. Francisco Santaolalla Montoya, José María Sánchez Fernández y Ana Sánchez del Rey.	
CURRENT STATUS OF TINNITUS DIAGNOSIS AND TREATMENT	
AKUFENOSEN DIAGNOSTIKOAREN ETA TRATAMENDUAREN EGUNGO EGOERA	79-89

#### ¿CONTINÚA SIENDO LA OBESIDAD EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA UN PROBLEMA EN NUESTRO ENTORNO? Carmen Pérez Rodrigo

IS OBESITY IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE STILL A PROBLEM IN OUR SURROUNDINGS?

HAURTZAROAN ETA NERABEZAROAN OBESITATEA ARAZO AL DA ORAINDIK
GURE INGURUNEAN?.....

90-95

#### NOTA DEL COMITÉ EDITORIAL

Todos los trabajos han sido realizados por invitación. Se recibieron en el comité editorial durante los meses de abril y mayo de 2021. Las revisiones y versiones finales de los trabajos fueron realizadas entre los meses de junio y julio de 2021.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):1. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5001

## **Editorial**

Me honra escribir este editorial incluido en el primer número de la Revista de la Real Academia de Medicina del País Vasco (RAMPV-EHMEA), una nueva iniciativa de su Junta Directiva siempre dispuesta a seguir avanzando en logros para nuestra real corporación. Este ejemplar está previsto que esté disponible a lo largo del mes de noviembre del 2021 para ser entregado con la solemnidad que se merece en el acto de apertura del Curso 2021-22 que, en esta ocasión, tiene un marco y un ponente muy distinguido: estamos pensando en el Ilustre Colegio de Médicos de Bizkaia y en el Rector Magnífico de la laureada Universidad de Deusto.

El tema de la lección magistral del profesor es de gran actualidad y relevancia: "Ética y estética de la asistencia sanitaria". Nuestros médicos, nuestros sanitarios y el personal de apoyo necesitan una constante capacitación profesional y técnica pero, sobre todo, una importante dosis de empatía, amabilidad y generosidad con el paciente y su entorno.

En este número tan singular, hemos incorporado la colaboración de los académicos más proactivos y comprometidos con la impronta científica de la RAMPV-EHMEA. Los temas son variados y todos de gran interés. Aquí quedarán para la historia junto con la contribución de la Dra. Carmen Pérez-Rodrigo, Académica electa, que desarrolla su primera actuación previa a la lectura de su discurso de ingreso previsto a primeros del año 2022.

En la recta final de nuestro mandato, nuestro objetivo es incorporar a varios académicos distinguidos de los diferentes territorios históricos y mantener una masa crítica importante de personalidades de la medicina vasca. También es importante explorar vías de financiación sostenibles e intentar que las instituciones como el Ayuntamiento de Bilbao, la Diputación Foral de Bizkaia y el Gobierno Vasco incorporen una asignación anual para el funcionamiento básico de la Real Academia. En la misma línea de apoyo que disponen otras academias del Estado.

Debemos continuar sumando alianzas con otras entidades e instituciones. Hemos creado convenios y buena amistad con la Real Academia Europea de Doctores (Prof. A. Rocafort); con la Real Academia Española de Doctores (Prof. A. Bascones); Colegio de Médicos de Bizkaia (Dr. C. Naveda); Universidad de Deusto (Prof. J. M. Guibert) y están en camino otras colaboraciones permanentes.

No nos podemos olvidar de la sede oficial que, aunque en este momento se sitúa en la Facultad de Medicina de la UPV/ EHU, en el entorno del Departamento de Fisiología Médica, no estaría de más conseguir una pequeña ubicación en Bilbao para las tareas de gestión y representación corporativa.

Para conseguir estos últimos objetivos nos gustaría contar con la máxima colaboración de los académicos, médicos y autoridades de las distintas administraciones para seguir avanzando en nuestra tarea de formación, información y estímulo de la actividad científica y divulgadora en el área de conocimiento de las ciencias de la salud y su interacción con el territorio euskaldun y la ciudadanía del País Vasco.

Prof. Dr. Javier Aranceta Bartrina
Presidente
Real Academia de Medicina del País Vasco - Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):2-11. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5003

## Papel del metabolismo peptídico en la reproducción: de la regulación del ciclo sexual a su función sobre los gametos

Role of peptide metabolism in reproduction: from regulation of the sexual cycle to its function on gametes

Metabolismo peptidikoaren zeregina ugalketan: sexu-zikloaren erregulaziotik gametoen gainean duen funtziora

#### Luis Casis Sáenz

Catedrático de Fisiología, Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea.

Académico de Número y Secretario General de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.

#### Autor para la correspondencia

Luis Casis Sáenz luis.casis@ehu.eus

#### **RESUMEN**

El ciclo sexual es uno de los principales acontecimientos fisiológicos en los que se generan cambios en los niveles hormonales, por lo que se producen alteraciones en las actividades tanto de diversos biopéptidos como de las enzimas proteolíticas que lo regulan a lo largo del mismo. En el presente trabajo describimos el posible papel de los péptidos activos en la regulación de dicho ciclo y en la maduración de los gametos. Para ello analizaremos los niveles de diversas peptidasas, sobre todo aminopeptidasas, en diferentes situaciones de fertilidad e infertilidad como alteraciones cíclicas, en gestación y en los propios ovocitos/espermatozoides. Presentamos un modelo de regulación de la liberación gonadotrópica hipofisaria complementario al clásico, así como su posible papel en la función reproductiva, como la espermatogénesis, motilidad espermática, licuefacción seminal e infertilidad.

Palabras clave: regulación peptidérgica; ciclo sexual; ovocitos; espermatozoides

#### **ABSTRACT**

The sexual cycle is one of the main physiological events in which changes in hormone levels are generated, so it is not surprising that alterations take place in the activities of the diverse biopeptides and proteolytic enzymes that regulate it throughout the cycle. In this paper, we describe the potential role of active peptides in the regulation of this cycle and in the maturation of gametes. For this purpose, we will analyze the levels of various peptidases, especially aminopeptidases, in different fertility and infertility situations such as cyclical alterations, in pregnancy and in the specific oocytes/spermatozoa. Based on the obtained results, we propose a regulation model of the pituitary gonadotropic release which complements the classic one, as well as its potential role in the reproductive function, such as spermatogenesis, sperm motility, seminal liquefaction and infertility.

**Keywords:** peptide regulation; sexual cycle; oocytes; spermatozoa

#### **LABURPENA**

Sexu zikloa gertaera fisiologiko nagusietako bat da, eta bertan maila hormonalen aldaketak sortzen dira, eta horrela, jarduerak aldatu egiten dira, bai biopeptido desberdinetan bai ziklo osoan erregulatzen duten entzima proteolitikoetan. Lan honetan peptido aktiboek ziklo honen erregulazioan eta gametoen heltzean izan dezaketen papera deskribatzen dugu. Horretarako, hainbat peptidasen mailak aztertuko ditugu, batez ere aminopeptidasenak, ugalkortasun eta antzutasun egoera desberdinetan, hala nola alterazio ziklikoak, haurdunaldian eta obozitoetan / espermatozoideetan. Hipofisiaren askapen gonadotropikoaren erregulazio eredua aurkezten dugu klasikoaren osagarri gisa, baita ugalketa funtzioan izan dezakeen eginkizuna ere, hala nola espermatogenesia, espermatozoideen mugikortasuna, seminal likidotzea eta antzutasuna.

**Hitz gakoak:** erregulazio peptidergikoa; ziklo sexuala; obozitoak; espermatozoideak

#### INTRODUCCIÓN

#### 1. Los péptidos bioactivos

Los péptidos son el resultado de la unión covalente de aminoácidos mediante enlaces amida y se realiza entre el grupo carboxilo de un aminoácido (AA) y el grupo amino de otro. A este enlace se le denomina peptídico y la unión de dos aminoácidos daría lugar a un dipéptido. La unión a otro aminoácido daría lugar a un tripéptido y así sucesivamente. Entonces, los AA de los extremos tendrían un grupo sin reaccionar y por ello los péptidos (y las proteínas) presentan en sus extremos un grupo amino y un grupo carboxilo libres. Los péptidos bioactivos tienen un número de aminoácidos bajo (entre dos y pocas decenas) y aunque pueden sintetizarse en rutas metabólicas ordinarias (no proteicas) habitualmente lo hacen en los ribosomas en forma de polipéptidos precursores inactivos, que son hidrolizados en la propia célula, dando lugar así a los péptidos biológicamente activos, los cuales presentan multitud de funciones¹. Como ejemplos representativos mencionemos los tripéptidos glutatión (transporte de AA a través de las membranas, potente antioxidante, síntesis de proteínas y ADN) y la hormona liberadora de tirotropina (TRH), los tetrapéptidos met- y leu-encefalinas (péptidos opioides), el octapéptido angiotensina II, los nonapéptidos oxitocina y vasopresina (hormonas) y otros péptidos más grandes (desde diez hasta cincuenta AA) como la sustancia P (neurotransmisor) o las hormonas liberadoras de gonadotropinas (LHRH, diez AA), bradicinina, colecistocinina, glucagón, hormona estimulante de los melanocitos, insulina (51 AA), etc. Estos péptidos (y las enzimas que regulan su función) se encuentran ubicuamente distribuidos en todas las células del organismo<sup>2,3,4</sup> y por ello también en las neuronas del sistema nervioso central<sup>5,6</sup>. En este caso reciben el nombre de neuropéptidos y actúan como neurotransmisores, neuromoduladores y neurohormonas; así, están implicados en acciones tales como la ingesta de agua y alimentos, la termorregulación, la analgesia, la nocicepción, la ansiedad, la regulación gastrointestinal, la regulación del sistema inmune, la inflamación, la regulación del páncreas y los riñones, el control en la liberación de los neurotransmisores clásicos, así como también en mecanismos respiratorios, cardiovasculares, visuales, neuroprotectores, de memoria, aprendizaje y el control neuroendocrino y mecanismos sexuales<sup>1,7</sup>. Será a estos dos últimos puntos a los que dedicaremos atención específica.

#### 2. Regulación de la función peptídica. Las peptidasas

Existen diversas formas por las cuales se puede estudiar la funcionalidad de los péptidos activos, siendo una de ellas el estudio de su procesamiento o su degradación por acción de diversas enzimas; parece que su hidrólisis es llevada a cabo por un número limitado de ellos, que presentan una especificidad de sustrato relativamente amplia8. Estas enzimas se conocen con el nombre de peptidasas o proteasas, si bien la International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) recomienda el uso exclusivo de la denominación peptidasa para los que hidrolizan péptidos¹. El interés por el estudio de las peptidasas surgió a finales de la década de los años 70 del siglo pasado con el descubrimiento de que la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), también llamada peptidil-dipeptidasa A (EC 3.4.15.1), tenía efectos antihipertensivos9. Tres años después se observó la existencia de una Zn<sup>2+</sup> metalopeptidasa cuya inhibición producía analgesia, la endopeptidasa 24.1110. Hoy día es ampliamente conocido que las peptidasas se encuentran presentes en la mayoría de tejidos y fluidos corporales<sup>2,3,4</sup>, por lo que se ha propuesto que están involucradas en el metabolismo de una gran cantidad de biopéptidos, fundamentales en la comunicación intercelular del organismo<sup>1</sup>. En la actualidad, el conocimiento de la función de las peptidasas las ha llevado a su empleo como marcadores tumorales y dianas terapéuticas 11-14. Las peptidasas se clasifican en dos grupos: exopeptidasas y endopeptidasas. Las endopeptidasas catalizan la ruptura de enlaces peptídicos dentro de la cadena y se clasifican con base en su mecanismo catalítico. Es decir, según la naturaleza química de los grupos responsables de la catálisis. Así, dentro de este grupo se describen las aspartil-endopeptidasas, las cisteinil-endopeptidasas, las metaloendopeptidasas, las serilendopeptidasas, las treonil-endopeptidasas y en un último grupo se englobarían aquellas que aún no han sido clasificadas (unclassified endopeptidases). Las exopeptidasas rompen el enlace peptídico del último, o de los últimos dos o tres aminoácidos de la cadena. Si su actuación tiene lugar en el extremo amino terminal se denominan respectivamente aminopeptidasas, dipeptidasas, peptidilpeptidasas, tripeptidilpeptidasas y peptidildipeptidasas. Si la hidrólisis sucede en el extremo carboxilo terminal las enzimas serían carboxipeptidasas, clasificadas con base en su tipo catalítico (ser-, cis-, metalo-carboxipeptidasas). Por último, las omega-peptidasas son enzimas que eliminan residuos terminales que son sustituidos, ciclados o unidos por enlaces isopeptídicos (uniones no peptídicas formadas por grupos diferentes al  $\alpha$ -amino y  $\alpha$ -carboxilo, pero que están unidas a péptidos y proteínas)¹. Remarcar que la mayoría de los resultados que presentaremos en este artículo lo serán sobre aminopeptidasas o dipeptidilpeptidasas. La acción conjunta de los biopéptidos con las enzimas y receptores involucrados forman los diferentes sistemas peptídicos, de vital importancia en la comunicación celular¹⁵. Las enzimas responsables de la conversión de los péptidos se encuentran en la superficie celular, teniendo el centro catalítico dirigido hacia el exterior de la célula, regulando así las funciones de estos mensajeros peptídicos¹₅,16. No obstante, se ha descrito que tanto las formas unidas a la membrana como las formas solubles intracelulares pueden ser secretadas al exterior, donde participarían en la conversión de péptidos bioactivos¹², colaborando con ello en la funcionalidad de los mismos¹.2.18.

## 3. El ciclo sexual y la maduración de los ovocitos

El ciclo sexual es uno de los principales acontecimientos fisiológicos en los que se generan cambios en los niveles hormonales, produciéndose alteraciones en las actividades tanto de diversos biopéptidos como de las enzimas proteolíticas que lo regulan a lo largo del mismo. A finales de la década de los años 60 comienzan a aparecer los primeros estudios que establecen una relación clara entre peptidasas y hormonas sexuales. Uno de ellos fue el realizado por Vanha-Perttula<sup>19</sup>, el cual describió un incremento de actividad hipofisaria de leucina aminopeptidasa (Leu-AP) tras tratamientos con estrógenos. También se observaron incrementos en diversas actividades aminopeptidásicas tras la administración de estrógenos y progestágenos en el hipotálamo de ratas de ambos sexos<sup>20</sup>. Prácticamente al mismo tiempo, se propuso que tras la administración intracerebroventricular de hormona luteinizante (LH), la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) era inactivada por la cistina aminopeptidasa (Cys-AP) y por una enzima parecida a la oxitocinasa<sup>21</sup>. A finales de la década de los 80 realizamos un estudio sobre diferencias sexuales en la actividad aminopeptidásica tras orquidectomía y ovariectomía, en el que se observó un incremento de actividad enzimática mayor en machos que en hembras que coincidía con una mayor elevación de los niveles de LH plasmáticos en los primeros tras la castración<sup>22</sup>. A partir de los trabajos mencionados anteriormente, se realizaron numerosos estudios de seguimiento de la actividad proteolítica durante el ciclo sexual<sup>23-26</sup> y la gestación<sup>27-30</sup> en el eje hipotálamo-hipofisario y en otras regiones cerebrales, observándose cambios cíclicos en estas actividades enzimáticas que podían ser paralelos o antiparalelos a los cambios cíclicos gonadotrópicos. Sin embargo, y a pesar de las investigaciones realizadas, no se sabe con exactitud el mecanismo por el cual se produce la liberación cíclica hormonal, es decir, no existe un modelo de liberación gonadotrópica plenamente establecido. Clásicamente se ha venido admitiendo que el ciclo reproductivo está gobernado por una interacción entre hipotálamo, hipófisis y ovario, donde el primero presenta un papel preponderante. Según este esquema, el hipotálamo (área preóptica medial) libera una hormona peptídica denominada factor liberador de gonadotropinas (LHRH o GNRH, un decapéptido), a la circulación portahipofisaria, estimulando la liberación de las hormonas adenohipofisarias denominadas luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) al torrente sanguíneo general. Estas dos hormonas estimulan la secreción ovárica esteroidal (estrógenos y progestágenos), hormonas causantes de la mayoría de cambios cíclicos que se producen a nivel del aparato reproductor. Estos estrógenos y progestágenos, por un sistema de retroalimentación (tanto negativa como positiva) informan tanto a la hipófisis como al hipotálamo de los niveles esteroideos en la sangre. De esta manera, las hormonas sexuales ováricas establecen un control sobre los factores que estimulan su síntesis. Bajo la influencia de la FSH, continúan madurando varios folículos ováricos primordiales y estimula la producción de estradiol, el cual ejerce entonces un feedback negativo sobre el eje hipotalámico-hipofisario (HT-HF), inhibiéndose puntualmente la producción de FSH. Ante esta caída, solo el folículo más grande y que tiene más receptores de FSH y estrógenos consigue mantener su crecimiento, degenerando los restantes. Pero como consecuencia de la estimulación previa, el nivel de estradiol sigue aumentando, lo que provoca entonces un feedback positivo sobre el eje HT-HF, liberándose de manera masiva a la sangre las hormonas hipofisarias (la LH multiplica sus niveles por seis y la FSH los duplica), alcanzándose el pico que provoca la ovulación. Tras ello, los niveles de LH y FSH descienden. Entretanto, y también tras la ovulación, las células del folículo se transforman en cuerpo lúteo, que produce una gran cantidad de progesterona y un segundo pico (más bajo que el anterior) de estradiol. Ambos esteroides sexuales producen entonces un feedback negativo sobre el eje HT-HF, descendiendo así los niveles de LH y FSH a sus niveles más bajos. Si la fecundación finalmente no se produce, el cuerpo lúteo degenera provocando una disminución drástica de los niveles de estradiol y progesterona en sangre. Ante esta caída de progesterona, los tejidos que se habían formado en el útero no pueden mantenerse y terminan desprendiéndose, dando lugar así a la llamada menstruación. El cerebro reacciona ante la disminución de hormonas sexuales en sangre liberando de nuevo FSH iniciándose así un nuevo ciclo. Solo los primates y el humano menstrúan. En el resto de mamíferos se produce el llamado ciclo estral, que es similar al menstrual desde un punto de vista de liberación hormonal.

En el varón, la secreción de GnRH es intermitente y, al igual que ocurre en la mujer, estimula la liberación de LH y FSH, las cuales estimulan la espermatogénesis (FSH) y la producción de testosterona (LH). Un aumento en la concentración de testosterona inhibe la producción hipotalámica de GnRH. Si se trata entonces en ambos casos de un ciclo cerrado y autorregulado, solamente los aspectos directamente relacionados con él podrán alterar la fertilidad: excesos y/o depleciones gonadotrópicas o esteroideas. Dado que esto no ocurre así, resulta necesario completar este modelo, que presenta al menos dos lagunas:

- 1) Cómo los esteroides sexuales pueden ejercer tanto retroalimentación positiva como negativa.
- 2) Quizá más interesante: está descrito que las neuronas GnRH-érgicas hipotalámicas no concentran ni estradiol ni progesterona. Es decir, tras lo presentado en el ciclo, la acción de los esteroides sexuales no puede dirigirse directamente a estas neuronas hipotalámicas del área preóptica medial. Tiene que haber intermediarios en la vía, y de hecho se sabe que numerosos sistemas de neurotransmisores, junto a los propios esteroides sexuales, ejercen un control sobre el eje hipotalámicohipofisario.

En relación con el posible papel de los péptidos activos y de las enzimas que regulan su función en el proceso de maduración de los gametos, comentar que, en el año 2002, Fernández y colaboradores<sup>31</sup> publicaron uno de los primeros trabajos que relacionaban la funcionalidad de algunos péptidos bioactivos, las enzimas que regulaban su actividad y la fisiología seminal. Es interesante comentar que, ya avanzada la investigación con los péptidos y sus peptidasas, se fue observando cómo cada vez era más factible relacionar las enzimas reguladoras concretas con los péptidos específicos que regulaban. Hay dos casos paradigmáticos que además han sido los más estudiados por nuestro grupo, que son los opioides endógenos y los sistemas renina-angiotensina locales (tanto a nivel cerebral como periférico), aunque también se han estudiado otros sistemas. Así, concretamente, las encefalinas (opioides endógenos) son específicamente reguladas por la aminopeptidasa sensible a puromicina (PSA) y las aminopeptidasas neutra (APN) y básica (APB), el sistema oxitocinérgico por las prolil-endopeptidasa (PEP) y cisteinil-aminopeptidasa (Cys-AP), las citocinas y guimosinas por la dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), la hormona liberadora de tirotropina (TRH) por las piglutamil-peptidasa I (PGI) y la PEP, y el SRA por prolil-endopeptidasa, que convierte angiotensina (A) I y All en A1-7, endopeptidasa neutra (Al a A1-7), aminopeptidasa N (APN/CD13) (AIII a AIV), aminopeptidasa A (APA) (All a All), aminopeptidasa B (APB) (AllI a AIV), enzima convertidora de la angiotensina (ACE) (Al a AII) y ACE2 (All a angiotensina 1-7). Se ha descrito que todos estos sistemas peptídicos están relacionados con la funcionalidad espermática, seminal, folicular y ovocitaria (ver apartado Resultados y discusión).

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de las mediciones de actividad peptidásica se han empleado o bien animales de experimentación (ratas Sprague-Dawley de tres meses de edad) o bien muestras humanas. En todos los casos los estudios fueron aprobados por los comités de ética correspondientes (Universidad del País Vasco / EHU, Hospital de Cruces y/o Clínica Quirón), y en el caso de muestras humanas todas tuvieron el consentimiento informado de los pacientes.

Inicialmente las enzimas estudiadas eran muy genéricos (Leu-, Arg-, Asp-, Ala-, Tir-aminopeptidasas: AP ácidas, básicas y neutras), si bien resultaban válidas para avanzar en el estudio de fenómenos como el desarrollo cerebral<sup>32-35</sup>, el mecanismo de acción de algunos fármacos y agentes neurotóxicos (citamos solo unos pocos)<sup>36-39</sup> o la respuesta a situaciones estresantes<sup>40,41,42</sup>. Posteriormente se les fueron asignando péptidos específicos controlados por ellas (Ala-, Glu-, pGlu-AP) y finalmente el estudio de la degradación proteolítica era prácticamente completo<sup>43,44,45</sup>. Pero en todos los casos, la determinación se realizó utilizando sustratos artificiales fluorimétricos (en algún caso, fotométrico) del tipo de las aminoacil (o dipeptidil)-b-naftilamidas<sup>46</sup>. Las peptidasas poseen la capacidad de romper dicho tipo de sustrato, generando aminoácidos (o dipéptidos) libres y moléculas de β-naftilamina. Esta última molécula tiene la particularidad de ser fluorescente, de manera que, cuando es excitada a 345 nm emite parte de esta energía en una longitud de onda de 412 nm. Esto permite que la cantidad de β-naftilamina liberada pueda ser medida mediante un espectrofluorímetro. La cantidad de producto fluorescente liberado está en función de la concentración/actividad de la enzima presente en la muestra, de tal manera que la cantidad de β-naftilamina medida (es decir, producida: liberada) puede ser extrapolada a actividad peptidásica en la muestra estudiada mediante una recta patrón de regresión. Los resultados finales se expresan en unidades de actividad peptidásica/mg de proteína (UAP/mg). Una UAP es la cantidad de enzima que hidroliza un picomol de sustrato por minuto. La determinación de proteínas totales en la muestra se lleva a cabo utilizando el método de Bradford<sup>47</sup>. La cuantificación de ACE (fluorimétrica) y ACE2 (fotométrica), es similar a las anteriores, pero los sustratos empleados son diferentes: el [3-(2-furyl)acryloyl-l-Phe-Gly-Gly para ACE y el Abz-Ser-Pro-3-nitro-Tyr-OH para la ACE2.

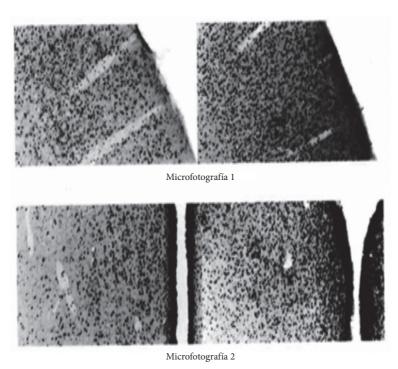
#### **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Las peptidasas llevan a cabo una tarea fundamental en la comunicación intercelular, condicionando diferentes funciones fisiológicas e influyendo en la génesis y evolución de diferentes procesos patológicos<sup>1,2,12,48-51</sup>. A nivel del sis-

tema nervioso central se ha descrito que, al igual que los péptidos que controlan, participan en funciones como la memoria, el comportamiento y la nocicepción<sup>52</sup>. También es muy conocido su papel en el sistema cardiovascular y en la función renal y el control de la homeostasis de los líquidos corporales<sup>1-4</sup>, ya que las vías metabólicas del sistema renina-angiotensina están reguladas por peptidasas. Cambios en la expresión y función de las peptidasas se han relacionado con enfermedades cardiovasculares, renales, endocrinometabólicas y en procesos tumorales, hasta el punto de que algunas de ellas pueden ser empleadas como marcadores tumorales<sup>11-14</sup>.

Dado que el ciclo sexual es uno de los principales acontecimientos fisiológicos en los que se generan cambios de los niveles hormonales (recordemos que muchas hormonas son péptidos), no es extraño que se produzcan alteraciones en actividades proteolíticas a lo largo de él. Algunas de ellas ya fueron descritas en los años 60 y 70 del siglo pasado<sup>19,20,21</sup>. A finales de la década de los 80 nuestro equipo de investigación realizó un estudio sobre diferencias sexuales en la actividad aminopeptidásica tras orquidectomía y ovariectomía, observando un incremento de actividad enzimática mayor en machos que en hembras, que coincidía también con una mayor elevación de los niveles de LH plasmáticos en los primeros tras la castración<sup>22</sup>. A partir de aquí se realizaron numerosos estudios de seguimiento de la actividad proteolítica durante el ciclo sexual<sup>23-26</sup> (y en la gestación<sup>27-30</sup>) en el eje hipotálamohipofisario y en otras regiones cerebrales en animales de experimentación, observándose cambios cíclicos en estas actividades enzimáticas que podían ser paralelos o antiparalelos a los cambios cíclicos gonadotrópicos. Se sabe que un gran número de neuropéptidos interviene en el control de la secreción de hormonas sexuales, tanto a nivel hipotalámico e hipofisario como en otras regiones cerebrales tales como la amígdala o la corteza. Así, existen numerosos trabajos que relacionan la actividad reproductiva con biopéptidos como la angiotensina II (AII), el neuropéptido Y, la colecistocinina y los péptidos opioides, siendo posiblemente estos últimos los más estudiados. De hecho, en ratas se observó cómo el tono opioide hipotalámico desciende bruscamente durante el proestro (momento en el que se produce el pico preovulatorio de la LH)<sup>53</sup>, siendo este evento esencial en el mecanismo neural que provoca la secreción de LH, ya que un descenso del tono opioide provocado previamente adelanta el pico hormonal. Pero a pesar de las investigaciones realizadas, sigue sin conocerse con exactitud el mecanismo por el cual se produce la liberación cíclica hormonal, es decir, no existe un modelo de liberación gonadotrópica completo plenamente establecido. Presentamos uno a continuación.

Las encefalinas, unos de los péptidos opioides endógenos más importantes del organismo, están también involucra-



**Figura 1.** Inmunomarcaje de los niveles encefalinérgicos durante proestro (izquierda, arriba y abajo) y durante el estro (derecha, arriba y abajo).

das en el control de la liberación cíclica hormonal. Se ha estudiado la actividad de tres enzimas degradadoras de encefalinas: la tir-aminopeptidasa (soluble), la aminopeptidasa A (APA) y la APN (ambas unidas a membrana). Los resultados obtenidos mostraron cómo la actividad soluble cambiaba a lo largo del ciclo presentando mayores niveles de actividad durante la tarde del proestro a nivel hipotalámico; del mismo modo, se observó que la actividad de APN variaba a lo largo del ciclo presentando sus mayores cotas en la tarde del proestro a nivel de hipotálamo, hipófisis y amígdala. Todos estos picos de actividad peptidásica son coincidentes con un descenso en el tono opioide, pudiendo por ello estar implicadas en la regulación de ciclo sexual<sup>26</sup>. Este descenso lo corroboramos al realizar estudios inmunocitoquímicos de los niveles encefalinérgicos hipotalámicos durante el ciclo (Figura 1). Con estos resultados hemos propuesto un mecanismo de liberación gonadotrópica del eje hipotálamo-hipofisario (Figura 2), en el que durante la fase de estro las encefalinas actuarían inhibiendo (sinaptando) la liberación de GnRH y catecolaminas (excitadoras de la liberación), produciendo una inhibición global. Esto se lograría con una menor degradación del péptido a nivel intracelular y sináptico (baja actividad aminopeptidásica soluble y de membrana). Por el contrario, durante el proestro habría una desinhibición encefalinérgica al producirse un incremento en la actividad enzimática degradadora<sup>50,54</sup>. Pero los biopéptidos y sus sistemas de regulación participan también en la fisiología y patología seminal, espermática, folicular y ovocitaria. De hecho, también se ha propuesto su empleo como marcadores tumorales y dianas terapéuticas<sup>55</sup>.

Recientemente<sup>51</sup> hemos presentado el primer estudio que describe la actividad de las peptidasas APN, PSA, APB, APA, Cys-AP, PEP, Asp-AP y PGI en líquido folicular (LF) humano, demostrando también alteraciones en las mismas en diversas situaciones tanto fisiológicas (edad) como patológicas [endometriosis (END), factor tubárico (FT) y síndrome de ovario poliquístico (SOP), las tres patologías más frecuentes en infertilidad femenina]. Las actividades de las enzimas APN, PSA y APB fueron mayores en el subgrupo de mujeres mayores de 40 años. Estas diferencias solo fueron significativamente diferentes en el caso del PSA donde se identificó una tendencia: la actividad enzimática aumentó con la edad. En cuanto a la participación de las peptidasas en patologías reproductivas, observamos un incremento significativo de las actividades PSA y APB en mujeres con SOP o END en comparación con las mujeres más jóvenes del grupo control (grupo fértil: 20-34 años). Estos resultados sugieren que el metabolismo de los opioides está alterado tanto en mujeres mayores de 40 años como en pacientes con SOP y END, lo que parece indicar la presencia de un inadecuado microambiente foli-

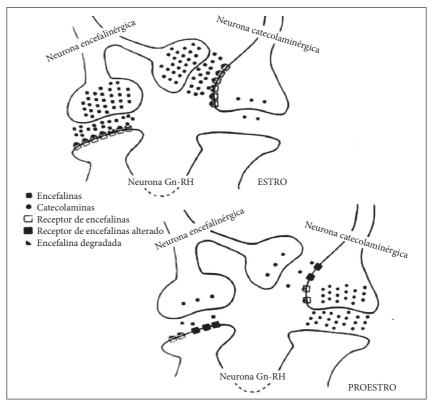


Figura 2. Propuesta de un modelo de ciclo sexual (estral).

cular en estos tres subgrupos. Las modificaciones tan evidentes observadas en la PSA podrían sugerir su posible utilización como parámetro predictivo de calidad folicular y, consecuentemente, su determinación en LF podría ser una herramienta útil para determinar las probabilidades de éxito del ciclo de fecundación *in vitro*.

Tanto las encefalinas como las enzimas que regulan su actividad han sido también implicadas en la fisiología seminal y espermática. Así, se ha propuesto que tanto ellas como las enzimas que las procesan participan en la espermatogénesis y en el control del movimiento espermático, habiéndose descrito que podrían incluso contribuir a la presencia de subfertilidad humana en términos de motilidad espermática, viabilidad y espermatogénesis. Además, el hecho de que las aminopeptidasas reguladoras de encefalinas muestren los niveles más altos en prostasomas, y que estas vesículas estén implicadas en múltiples funciones fisiológicas (motilidad espermática, licuefacción seminal, inmunosupresión), ha sugerido que estas peptidasas forman parte de dichos procesos, principalmente regulando los niveles de los péptidos opioides endógenos<sup>31,56,57</sup>. En el año 2006<sup>58</sup> describimos por vez primera los receptores opioides (mu  $\mu$ , delta  $\delta$  y kappa  $\kappa$ ) en espermatozoides humanos, corroborando la noción de que estos péptidos opioides controlan la función reproductiva en múltiples situaciones, operando como sistema multiseñal en sistema nervioso central, hipófisis y testículos, ejerciendo además acciones directas sobre los espermatozoides58 y la propia espermatogénesis<sup>59</sup>. Se ha sugerido además que estos receptores de opioides espermáticos muestran una regulación epigenética transcripcional y postranscripcional provocando la metilación del ADN (al menos en el caso de los tres receptores descritos:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), mientras que la remodelación de la cromatina se produce en cuatro de los genes precursores. Concretamente, los péptidos opioides endógenos se derivan de precursores codificados por el gen de la proopiomelanocortina (POMC), gen de la proencefalina (PENK), gen de la prodinorfina (PDYN) y gen de la pronociceptina (PNOC). Aunque los cuatro promotores tienen similitud entre ellos, usan diferentes formas de regulación epigenética y exhiben diferentes patrones de expresión durante la diferenciación celular. Además, los precursores de péptidos opioides también están regulados epigenéticamente. La metilación del ADN se confirma en cuatro de ellos, siendo importante para la expresión génica y la especificidad tisular. La metilación de histonas también está presente en los cuatro precursores, lo que

sugiere la posible adquisición de memoria genómica, al menos en  $PNOC^{48,60}$ .

Pero no han sido solo los péptidos opioides endógenos los implicados en la regulación de la motilidad espermática y la reacción acrosómica, sino también los péptidos del sistema renina angiotensina (SRA) y sus receptores. Así, en el año 2018<sup>61</sup>, analizamos por citometría de flujo el porcentaje de espermatozoides positivos a la enzima convertidora de angiotensina (ACE) testicular y el número de moléculas por espermatozoide, observando que ambos parámetros se correlacionaban inversamente con la motilidad del esperma humano. Los porcentajes más altos de espermatozoides positivos para la ACE testicular, junto con la existencia de menos moléculas de enzima por espermatozoide, se correlacionaron positivamente con una mejor calidad y desarrollo del embrión. Estos resultados sugieren que los embriones con un mayor potencial de implan-

tación provienen de muestras de semen con porcentajes más altos de células positivas a la ACE testicular y menos moléculas de enzima por espermatozoide. Propusimos que la ACE podría ser útil para seleccionar mejores muestras de semen para obtener blastocistos de alta calidad durante los procedimientos de fertilización in vitro. Este resultado se ha visto ampliado al describirse que espermatozoides con alta fragmentación del ADN (superior al 20%), poseen una menor capacidad de respuesta a los péptidos del SRA<sup>62</sup>. En 2020, describimos por primera vez en la literatura la presencia de receptores MAS funcionales (receptores específicos de angiotensina 1-7) en espermatozoides humanos, mostrando que su activación participa en la regulación de la motilidad espermática. Proponemos que el eje ACE2 / Ang-(1-7) / MAS puede ser una herramienta bioquímica útil para el tratamiento de la infertilidad masculina<sup>63</sup>.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Este artículo está dedicado a las investigadoras y los investigadores que me han venido acompañando a lo largo de estas décadas. Un recuerdo especial a los que se han ido: Juan Múgica Garay, Juan Manuel de Gandarias, Juan José Goiriena de Gandarias, Adolfo Varona, David Artola Blanco, Olga Ramón Martínez, Carolina Roméu y Julio Morales Aracama. Siempre con nosotros.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Silveira PF, Gil-Goikouria FJ, Casis L and Irazusta J. Peptide metabolism and the control of body fluid homeostasis. Current Med Chem. 2004; 2: 219-238.
- 2. Gasparello E, Casis L, Varona A, Gil-Goikouria FJ, Irazusta J and Silveira PF. Aminopeptidase in visceral organs during alterations in body fluid volume and osmolarity. *Peptides*. 2003; 24(1): 1367-1372.
- 3. Irazusta J, Silveira PF, Gil-Goikouria FJ, Varona A and Casis L. Effects of hydrosaline treatments on prolyl endopeptidase activity in rat tissues. *Reg Peptides*. 2001; 101(1): 141-147.
- Seco-Calvo J, Sánchez-Herráez J, Casis L, Valdivia A, Pérez-Urzelai I, Gil-Goikouria J and Echevarría E. Synovial fluid peptidase activity as a biomarker for knee osteoarthritis clinical progression. Bone Joint Res. 2020; 9(11): 789-797.
- 5. Gil-Goikouria FJ, Larrinaga G, Meana JJ, Rodríguez-Puertas R, Irazusta J and Casis L. Regional and subcellular distribution of soluble aminopeptidase in the human and the rat brain: a comparative study. *Neuropeptides*. 2001; 35: 275-284.
- 6. Casis L, Irazusta J, González-Maeso J, Gil-Goikouria FJ, Larrinaga G and Meana JJ. Distribution of prolyl endopeptidase activities in rat and human brain. *Neurochem Int.* 2002; 40(4): 337-345.
- 7. Duque-Díaz ER, Rita-Gáfaro CG y Bermúdez-Echeverry M. Neuropéptidos en el encéfalo humano. *Medicina & Laboratorio*. 2015; 21(7-8): 349-361.
- 8. Kenny J. Cell-surface peptidases are neither peptide-specific nor organ-specific. Trends Biochem Sci. 1986; 11(1): 40-42.
- 9. Ondetti MA and Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science*. 1977; 196(4288): 441-444.
- 10. Roques BP, Fournié-Zaluski MC, Soroca E, Lecomte JM, Malfroy B, Llorens C and Schwartz JC. The enkephalinase inhibitor thiorphan shows antinociceptive activity in mice. *Nature*. 1980; 288(5788): 286-288.

- 11. Larrinaga G, López Fdz-Villaverde JI, Casis L, Blanco L, Gil-Goikouria FJ, Agirregoitia E and Varona A. Cystinil-aminopeptidase activity is decreased in renal cell carcinomas. *Reg Peptides*. 2007; 144(1-3): 56-61.
- 12. Larrinaga G, Blanco L, Sanz-Echevarría MB, Perez-Urzelai I, Gil-Goikouria FJ, Unda F, Andres L, Casis L, López Fdz-Villaverde JI. The impact of peptidase activity in clear cell renal cell carcinoma survival. *Am J Physiol.* 2012; 303(12): 1548-1591.
- 13. Blanco L, Sanz-Echevarría MB, Pérez-Urzelai I, Sánchez-Fernández CE, Candenas ML, Pinto FM, Gil-Goikouria FJ, Casis L, López-Fdz-Villaverde JI and Larrinaga G. Altered glutamyl-aminopeptidase activity and expression in renal neoplasms. *BMC Cancer.* 2014; 14: 386-395
- 14. Larrinaga G, López-Fdz-Villaverde JI, Irazusta J, Gil-Goikouria FJ, Casis L y Sanz-Echevarría MB. (Inventores). *Empleo del receptor de cannabinoides CB1 como marcador de carcinoma renal de células cromófobas (CRCCh) y oncocitoma renal (OR)*. Patente Nacional n.º ES2455745B1.
- 15. Turner AJ. Processing and metabolism of neuropeptides. Essays Biochem. 1986; 22: 69-119.
- 16. Taylor A. Aminopeptidases-towards a mechanism of action. Trends Biochem Sci. 1993; 18(5): 167-72.
- 17. Shrimpton CN, Smith AI, Lew RA. Soluble metalloendopeptidases and neuroendocrine signaling. *Endocrine Reviews*. 2002; 23(5): 647-64
- 18. Silveira PF, Irazusta J, Gil-Goikouria FJ, Agirregoitia N and Casis L. Interactions among challenges of hydromineral balance, angiotensin-converting enzyme, and cystine aminopeptidase. *Peptides*. 2001; 22: 2137-2144.
- 19. Vanha-Perttula T. Aminoacyl and dipeptidyl arylamidases (aminopeptidases) of pituitary gland as related to function. *Endocrinology*. 1969; 85(6): 1062-1069.
- 20. Kuhl H, Rosniatowski C and Taubert HD. Activity of an LH-RH-degrading enzyme in anterior-pituitary during rat oestrus cycle and its alteration by injections of sex-hormones. *Acta Endocrinologica*. 1978; 87(3): 476-84.
- 21. Kuhl H and Taubert HD. Short-loop feedback mechanism of luteinizing-hormone: LH stimulates hypothalamic L-cystine arylamidase to inactivate LH-RH in rat hypothalamus. *Acta Endocrinologica*. 1975; 78 (4): 649-63.
- 22. de Gandarias JM, Ramírez M, Zulaica J, Iribar C and Casis L. Aminopeptidase (arylamidase) activity in discrete areas of the rat brain: sex differences. *Horm Metabol Res.* 1989; 21: 285-286.
- 23. de Gandarias JM, Casis L, Irazusta J, Echevarría E, Arechaga G and Ramirez M. Lys- and tyr-arylamidase activity levels from serum and brain during the estrous cycle of the rat. *Eur J Endocrinol*. 1989; 121: 671-673.
- 24. de Gandarias JM, Casis L, Irazusta J, Echevarría E and Ramírez M. Changes of aminopeptidase activity levels in serum and brain during the estrous cycle of the rat. *Horm Metabol Res.* 1988; 20: 776.
- 25. de Gandarias JM, Echevarría E, Irazusta J and Casis L. Cyclic changes of exopeptidase activities in the rat brain. A regional study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1992; 99: 64-67.
- 26. de Gandarias JM, Irazusta J, Gil-Goikouria FJ, Fernández D and Casis L. Brain soluble and membrane-bound tyr-aminopeptidase activities during the stages of estrous and proestrous in the female rat. *Brain Res.* 1993; 620: 146-148.
- 27. de Gandarias JM, Irazusta J, Gil-Goikouria FJ, Echevarría E and Casis L. Leu-arylamidase activity levels during the estrous cycle and the pregnancy in several extrahypothalamic areas of the rat brain. *Gen Physiol Biophys.* 1993; 12: 131-139.
- 28. de Gandarias JM, Irazusta J, Echevarría E and Casis L. Neutral aminopeptidase activity levels during the estrous cycle and the pregnancy in rat brain and pituitary gland. *Life Sci.* 1993; 52: 1629-1632.
- 29. de Gandarias JM, Irazusta J, Echevarría E and Casis L. Aspartate-aminopeptidase activity levels during the estrous cycle and the pregnancy in rat brain and pituitary gland. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1993; 101: 156-160.
- 30. de Gandarias JM, Irazusta J, Gil-Goikouria FJ, Fernández D, Echevarría E and Casis L. Brain lys-aminopeptidase activity. Changes during cycle and pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1994; 130: 373-377.
- 31. Fernández D, Valdivia A, Irazusta J, Ochoa C and Casis L. Peptidase activities in human semen. Peptides. 2002; 23(3): 461-468.
- 32. de Gandarias JM, Irazusta J, Echevarría E, Múgica J and Casis L. Pre- and postnatal aminopeptidase activities in the rat brain. *Int J Develop Biol.* 1989; 33: 491-493.
- 33. de Gandarias JM, Irazusta J, Echevarría E, San Martín E and Casis L. Aminopeptidase activity levels during the axonal and dendritic growth in the rat brain. *Int J Develop Biol.* 1992; 36: 583-585.
- 34. Martínez-Millán L, de Gandarias JM, Irazusta J, Echevarría E and Casis L. Developmental changes of aminopeptidase activity in the cortex of the cat brain. *Int J Develop Neurosci.* 1993; 11: 11-15.
- 35. Agirregoitia N, Casis L and Irazusta J. Effect of aging on rat tissue peptidase activities. *J Gerontol (A Biol Sci Med Sci)*. 2003; 58(9): 792-797.
- 36. de Gandarias JM, Casis O, Varona A, Gallego M, Irazusta J and Casis L. Interaction mechanism of imipramine and desipramine with enkephalin-degrading aminopeptidases in vitro. *Life Sci.* 1997; 61 (21): 321-326.
- 37. Gallego M, Casis L and Casis O. Imipramine inhibits soluble enkephalin-degrading aminopeptidase activity in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1998; 360: 113-116.
- 38. de Gandarias JM, Casis O, Irazusta J, Echevarría E and Casis L. Effect of subacute benzene exposure on the activity of two neuropeptide-degrading enzymes in the rat brain. *Arch Environm Contam Toxicol.* 1992; 22: 345-348.

- 39. de Gandarias JM, Echevarría E, Serrano R, Gil-Goikouria FJ, Irazusta J and Casis L. Effect of subacute toluene administration on the enkephalinergic neuromodulatory system in rats. Protective action of ganglioside treatments. *Toxicol Ind Health*. 1994; 10: 155-161.
- 40. de Gandarias JM, Irazusta J, Echevarría E, Lagüera MD and Casis L. Effect of swimming-to-exhaustion stress on the tyraminopeptidase activity in different brain areas of the rat. *Int J Neurosci.* 1993; 69: 137-141.
- 41. de Gandarias JM, Irazusta J, Gil-Goikouria FJ, Fernández J and Casis L. Stress-induced changes in the soluble form and in the membrane-bound puromycin-insensitive tyr-aminopeptidase activities in the rat striatum. *Neurosci Res Commun.* 1993; 12(3): 159-164
- 42. Irazusta J, Tejedor P, Varona A, Costela C, Gibert J and Casis L. Effect of neonatal handling on brain enkephalin-degrading peptidase activities. *Neurochem Int.* 1999; 35(1): 357-361.
- 43. de Gandarias JM, Irazusta J, Gil J, Gallego M, Casis O and Casis L. Subcellular analysis of Tyr-aminopeptidase activities in the developing rat cerebellum. *Develop Brain Res.* 1997; 99: 66-71.
- 44. de Gandarias JM, Irazusta J, Gil J, Fernández D, Varona A and Casis L. Ontogeny of puromycin-sensitive and insensitive aminopeptidase activities in several subcelullar fractions of the rat brain. *Brain Res Bulletin*. 1999; 50(4): 283-290.
- 45. de Gandarias JM, Irazusta J, Gil J, Varona A, Ortega-Higuera F and Casis L. Subcellular ontogeny of brain pyroglutamil peptidase I. *Peptides.* 2000; 21(1): 509-517.
- 46. Greenberg LJ. Fluorometric measurement of alkaline phosphatase and aminopeptidase activities in the order of 10-14 mole. *Biochem Biophys Res Commun.* 1962; 9: 430-5.
- 47. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976; 72: 248-54.
- 48. Subirán N, Casis L and Irazusta J. Regulation of male fertility by the opioid system. Mol Med. 2011; 17: 846-853.
- 49. Larrinaga G, Pérez-Urzelai I, Sanz-Echevarría MB, Zarrazquin I, Casis L, Anta JA, Martínez-Ibargüen A and Santaolalla F. Altered dipeptidyl peptidase IV and prolyl endopeptidase activities in chronic tonsillitis, tonsillar hyperplasia and adenoid hyperplasia. *Int J Pediat Otorhin*. 2011; 75: 347-350.
- 50. Roméu C, Irazusta J and Casis L. The role of peptidases in (in) fertility. MOJ Anatomy & Physiology. 2018; 5(2): 110-115.
- 51. Roméu C, Pérez-Urzelai I, Irazusta J, Agirregoitia E, Sanz-Echevarría B, Valdivia A and Casis L. Peptide Metabolism is Altered in the Follicular Fluid of Patients with Various Reproductive Pathologies. *Infotext J Reprod Med.* 2020; 1(1): 1-9.
- 52. Hui K-S. Brain-specific aminopeptidase: From enkephalinase to protector against neurodegeneration. *Neurochemi Res.* 2007; 32(12): 2062-2071.
- 53. Sarkar DK and Yen SSC. Changes in  $\beta$ -endorphin-like immunoreactivity in pituitary portal blood during the estrous-cycle and after ovariectomy in rats. *Endocrinology*. 1985; 116(5): 2075-9.
- 54. de Gandarias JM, Irazusta J, Echevarría E and Casis L. Regulación de la liberación gonadotrópica hipofisaria: papel de los enzimas proteolíticos. *Gac Med Bilbao*. 1995; 91: 70-74.
- 55. Subirán N, Irazusta J, Casis L. (+ Inventores). *Method for obtaining a spermatozoid cell population with improved fitness.* Patente Internacional n.º 19703750.0-1118.
- 56. Casis L, Valdivia A and Irazusta J. Enkephalin-degrading enzymes in normal and subfertile human semen. *J Androl.* 2004; 25(5): 733-739.
- 57. Subirán N, Agirregoitia E, Valdivia A, Ochoa C, Casis L and Irazusta J. Expression of enkephalin-degrading enzymes in human semen and implications for sperm motility. *Fertil Steril*. 2008; 89(5): 1571-1577.
- 58. Agirregoitia E, Valdivia A, Casis L, Gil-Goikouria FJ, Subián N, Ochoa C and Irazusta J. Expression and localization of d, k and m opioid receptors in human spermatozoa and implications for sperm motility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 4969-4975.
- 59. Estomba H, Muñoa I, Gianzo M, Urizar I, Casis L, Irazusta J and Subirán N. Expression and Localization of Opioid Receptors in Male Germ Cells and the Implication for Mouse Spermatogenesis. *Plos One*. 2016; 11(3): 152-162.
- 60. Muñoa I, Urizar I, Casis L, Irazusta J and Subirán N. The Epigenetic Regulation of the Opioid System: New Individualized Prompt Prevention and Treatment Strategies. *J Cell Biochem.* 2015; 116: 2419-2426.
- 61. Gianzo M, Urizar I, Muñoa I, Larreategui Z, Garrido N, Casis L, Irazusta J and Subirán N. Human sperm testicular angiotensin-converting enzyme helps determine human embryo quality. *Asian J Androl.* 2018; 20: 1-7.
- 62. Aparicio MV, Rdez-Gallego MV, Valdivia A, Franco Y, Hervás G, Echevarría E and Casis L. Local renin angiotensin system and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl.* 2021; 23: 1-8.
- 63. Valdivia A, Cortés L, Beitia M, Totorikagüena L, Agirregoitia N, Corcóstegui B, Casis L, Matorras R, Irzazusta J and Agirregoitia E. Role of angiotensin-(1-7) via MAS receptor in human sperm motility and acrosome reaction. *Reproduction*. 2020; 159: 241-249.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):12-18. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5004

# Implementación de un método microcalorimétrico para el estudio de las proteínas plasmáticas en obesos\*

Implementation of a microcalorimetric method for the study of plasma proteins in subjects with obesity

# Mikrokalorimetriko metodo bat ezartzea obesoetan protein plasmatikoak aztertzeko

Emilio J. González-Ramírez<sup>1</sup>, Jesús Sot<sup>1</sup>, Olaia Velasco<sup>2</sup>, Alicia Martín<sup>2,3</sup>, Sonia Gaztambide<sup>4</sup>, Alicia Alonso<sup>1</sup>, Luis Castaño<sup>4</sup> y Félix M. Goñi Urzelai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Biofisika (CSIC, UPV/EHU) y Dpto. de Bioquímica, Universidad del País Vasco, Leioa, España.

<sup>2</sup>Instituto Biocruces Bizkaia, Barakaldo, Bizkaia, España.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España.

<sup>4</sup>Hospital Universitario Cruces, Instituto Biocruces Bizkaia, UPV/EHU, CIBERDEM, CIBERER, Endo-ERN.

\*Esta investigación es un resultado parcial del Consorcio OBINTER, constituido por: BIOFISIKA (Leioa, España) F. M. Goñi, A. Alonso, A. García-Arribas, B. G. Monasterio, Y. Varela, M. Iriondo, J. Sot, A. Marcos, E. J. González-Ramírez, A. Etxaniz; AZTI (Derio, España) S. Arranz, I. Tueros, K. Escudero, G. Marrugat, K. Portune, I. Jauregibeitia, I. Saez, A. García, N. Egurrola, M. J. Sierra; BIOCRUCES (Barakaldo, España) M. S. Gaztambide, L. A. Castaño, F. Andrade, O. Velasco, A. Martín-Nieto, E. Arana; UPV/EHU (Vitoria, España) A. Fernández-Quintela, M. P. Portillo, N. Kajarabille, A. Leniz; VICOMTECH (Donostia, España) G. Epelde, R. Álvarez, G. Artola, N. Larburu, J. Torres.

#### Autor para la correspondencia

Félix M. Goñi Urzelai felix.goni@ehu.eus

El Prof. Félix M. Goñi Urzelai es Académico de Número de la RAMPV/EHMEA

#### **RESUMEN**

Este artículo describe la aplicación de la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) al estudio de la desnaturalización térmica de las proteínas del plasma sanguíneo. La técnica es muy sensible, mínimamente invasiva y muestra buena reproducibilidad. Los resultados abren la puerta a la aplicación sistemática de la DSC a los estudios clínicos de obesidad y las dislipidemias, así como a las biopsias líquidas de pacientes de todo tipo.

Palabras clave: calorimetría diferencial de barrido; proteínas plasmáticas de la sangre; dislipidemias

#### **ABSTRACT**

This paper describes the application of differential scanning calorimetry (DSC) to the study of thermal denaturation of the blood plasma proteins. The technique is highly sensitive, minimally invasive, and shows good reproducibility. The results pave the way for the systematic application of DSC to clinical studies of obesity and dyslipidemias, as well as for liquid biopsies for all kinds of patients.

**Keywords:** differential scanning calorimetry; blood plasma proteins; dyslipidemias

#### **LABURPENA**

Artikulu honetan ekortze kalorimetria diferentzialak (DSC bere ingelesezko siglengatik) odol plasmako proteinen desnaturalizazio termikoaren ikerketan daukan aplikazioa deskribatzen da. Teknika oso sentikorra, ia ez inbaditzailea eta erreproduzigarritasun handikoa da. Erakusten diren emaitzek, DSCak obesitate eta dislipidemien ikerketa kliniko eta baita edonolako pazienteen biopsia likidoak gauzatzeko daukan aplikagarritasun sistematikorako ateak irekitzen dituzte.

Hitz gakoak: ekortze kalorimetria diferentziala; odol plasmako proteinak; dislipemiak

#### INTRODUCCIÓN

Las primeras medidas de calor datan de mediados del siglo xvIII. La técnica calorimétrica objeto de este informe es mucho más moderna. Se trata de la "calorimetría diferencial de barrido", conocida como DSC por las siglas de su nombre en inglés, differential scanning calorimetry. La DSC mide el cambio en la diferencia entre los flujos de calor a una muestra y a una referencia cuando ambas están sometidas a un cambio de temperatura programado<sup>1</sup>. Los resultados de un experimento de DSC se presentan típicamente como una gráfica de la capacidad calórica de la muestra, medida a presión constante (c,) frente a la temperatura¹. Este tipo de gráfica se llama termograma. Esta técnica había sido aplicada a proteínas<sup>2</sup>, membranas biológicas<sup>3,4</sup> y dispersiones lipídicas en medio acuoso<sup>5</sup>. La DSC apareció como una herramienta novedosa en biomedicina en 2007 cuando Chaires et al.<sup>6,7</sup> revelaron su potencial para el diagnóstico de enfermedades a partir del plasma sanguíneo. Se ha establecido un termograma DSC típico de plasma sanguíneo para individuos sanos y se ha demostrado que difiere para los enfermos oncológicos<sup>8,9</sup>.

La DSC es una técnica altamente sensible que mide con precisión las transiciones conformacionales inducidas térmicamente en biomoléculas y permite la determinación de los parámetros termodinámicos de la desnaturalización de proteínas (plegamiento/desplegamiento)<sup>10</sup>. El interés en la aplicación de DSC en plasma sanguíneo en el diagnóstico es alto, ya que es mínimamente invasivo para los pacientes y proporciona el control *in situ* de los cambios en el comportamiento termodinámico del plasma sanguíneo. Se cree que las modificaciones del termograma de la DSC plasmática de un sujeto enfermo están relacionadas

con alteraciones en el contenido de proteínas plasmáticas o con cambios en su temperatura de desnaturalización característica debidos a la unión de ligandos y/o marcadores específicos (interactómica). Hasta ahora, el enfoque DSC se ha aplicado a pequeñas cohortes de pacientes con cáncer<sup>6-9</sup>. Estos estudios han identificado características calorimétricas específicas relacionadas con enfermedades; sin embargo, la validación de DSC como una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades requiere investigaciones a gran escala de diversas patologías.

El Consorcio OBINTER fue creado en 2018 por cinco instituciones del País Vasco (Biofisika, AZTI, Biocruces, Facultad de Farmacia UPV/EHU y Vicomtech) con el fin de llevar a cabo un estudio integral de la obesidad, que incluye la exploración, observación y seguimiento de al menos un centenar de pacientes, normopeso, sobrepeso y obesos. Un 46,4% de los ciudadanos vascos mayores de 18 años padecía en 2017 obesidad o sobrepeso, por lo que esta enfermedad constituye una auténtica pandemia. Al ser la DSC una técnica ampliamente utilizada en el Instituto Biofisika, y en ausencia de estudios publicados que relacionaran datos de DSC con obesidad, se decidió aplicar este método calorimétrico al estudio de las proteínas plasmáticas de sujetos normales y obesos. El presente informe detalla la implementación de esta técnica dentro del proyecto OBINTER.

#### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Pacientes**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 121 adultos (36 hombres y 85 mujeres) de

entre 19 y 64 años, reclutados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario Cruces (Barakaldo, España). Los pacientes se clasificaron según el índice de masa corporal (IMC). Se tomó como referencia el IMC para definir las distintas categorías, definiendo peso normal cuando la desviación estándar (DE) del IMC fue  $-1 < DE \le +1$ , sobrepeso cuando  $+1 < DE \le +2$ , y obesidad cuando DE > +2. Los grupos se distribuyeron homogéneamente por sexo y edad. Finalmente, se inscribieron en el estudio 49 pacientes con peso normal, 20 con sobrepeso y 52 con obesidad.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (número de permiso Pl2016181) y se cumplió según la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013. Los sujetos en estudio fueron incluidos tras la aceptación para participar en el estudio y firma del consentimiento informado, según el Comité Ético de Euskadi y muestra de leyes de biobancos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y Garantía de los Derechos Digitales; Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y RD 1716/2011 de Biobancos).

#### Medidas antropométricas

El peso corporal (kg) y la altura (cm) se midieron mediante métodos estandarizados<sup>11</sup>. El índice de masa corporal (IMC)

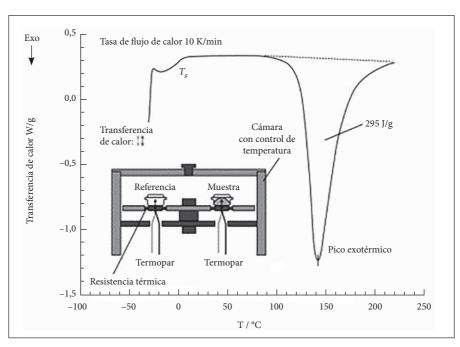
se calculó como el peso (kg) dividido por el cuadrado de la altura (m²). Los parámetros antropométricos y las tomas de muestras de sangre fueron todos realizados durante la primera visita al Hospital Universitario Cruces.

#### Obtención y tratamiento de las muestras

Las muestras de sangre de sujetos informados se obtuvieron por venopunción en el hospital citado. La sangre se recogió en tubos BD Vacutainer con 18,0 mg de EDTA y fue transportada refrigerada al Instituto Biofisika el mismo día de la extracción. El plasma se obtuvo centrifugando la sangre 4 min a 3000 xg y 4 °C, se descartó el pellet y se recogió el sobrenadante. 0,25 ml de plasma se dializan en un buffer 10 mM de  $\rm KH_2PO_4$ , 150 mM de NaCl a pH 7.5 durante la noche. Al día siguiente, se lleva a cabo una dilución de la muestra de plasma hasta 1,5 ml (dilución 1:6) con buffer filtrado de la misma composición. Este volumen se desgasifica antes de cargar 0,5 ml de muestra en el calorímetro.

#### Microcalorimetría

Las medidas microcalorimétricas se llevaron a cabo por calorimetría diferencial de barrido (DSC) en un microcalorímetro de barrido de alta sensibilidad VP-DSC (MicroCal, Northampton, Massachusetts)<sup>12,13</sup>. El esquema de uno de estos instrumentos se muestra en la Figura 1, junto con un resultado típico (en este caso, de una muestra no biológica).



**Figura 1.** Esquema de un calorímetro DSC, que muestra la cámara termostatizada, las celdas de referencia y de muestra, los resistores térmicos y los termopares. Además, se muestra un termograma modelo (una muestra de un material composite), con un pico exotérmico centrado a unos 140 °C. Nótese que en las muestras de proteínas plasmáticas los picos suelen ser endotérmicos.

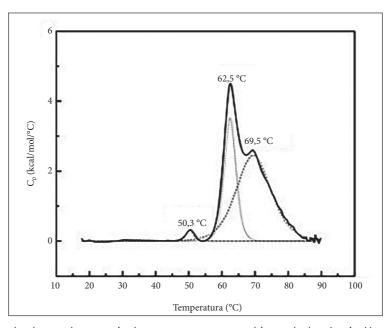
Antes de cargar la muestra de plasma (0,5 ml) en la celda apropiada, se desgasificaron tanto la muestra como las soluciones tampón que se cargaban en la celda de referencia. Se realizaron barridos de calentamiento a una velocidad de 45 °C/h, entre 10 y 90 °C para todas las muestras. La concentración de proteínas en las muestras de plasma se determinó mediante el ensayo del ácido bicinconínico (BCA), usando albúmina sérica bovina (BSA) como patrón de proteínas¹⁴, y se usó junto con los datos del barrido para obtener termogramas normalizados. Se utilizó el software Origin 7.0 (Micro-Cal), proporcionado con el calorímetro, para determinar los diferentes parámetros termodinámicos de los barridos.

El ajuste de las muestras de plasma sanguíneo se llevó a cabo según el siguiente protocolo. En primer lugar, se obtuvo un termograma del *buffer* en el que se había dializado la muestra con la finalidad de eliminar todo posible efecto que pudiera tener en el termograma de la muestra de interés. A continuación, se midió la muestra en las mismas condiciones. Tras las medidas, se utilizó el *software* Origin 7.0 (MicroCal) para sustraer la línea base del termograma de la muestra. Además, se realizó un ajuste cúbico para obtener una línea plana antes y después de la transición, y se normalizó a la concentración proteica obtenida en el BCA. Por último, se llevó a cabo la deconvolución del termograma en tres gaussianas.

#### **RESULTADOS**

Se llevó a cabo una serie de análisis microcalorimétricos, utilizando un calorímetro DSC como el que se muestra esquemáticamente en la Figura 1. Se estudiaron muestras de plasma sanguíneo de pacientes del Hospital Universitario de Cruces-Baracaldo. La Figura 2 muestra un termograma correspondiente a un paciente con hipercolesterolemia, pero con un peso normal. Este es solo un ejemplo de una larga serie de termogramas (unos 30) realizados en este intento de implementación de esta nueva técnica. El termograma de la Figura 2 es típico de los hallados en todos los casos. Presenta una triple señal, con un pequeño pico en torno a los 50 °C, un pico principal hacia 62 °C y un hombro a la derecha de este último, centrado a 70 °C. La señal corresponde a la desnaturalización térmica de las proteínas del plasma, se trata de una desnaturalización irreversible en las condiciones del experimento, porque si la muestra se enfría y se vuelve a calentar no se detecta ninguna señal en este intervalo de temperaturas. La señal es compatible con lo observado en otros estudios de plasma sanguíneo<sup>6-9</sup>.

El termograma se puede descomponer en tres componentes simétricos, utilizando un software estándar en calorimetría. Para cada uno de los componentes se ha podido determinar la temperatura del máximo de la transición,  $T_m$ , la anchura de la señal a la mitad de la altura  $\Delta T_{1/2}$  y la entalpía de la transición  $\Delta H$ .  $T_m$  es una indicación



**Figura 2.** Termograma de plasma de un paciente con normopeso con hipercolesterolemia. Un ejemplo de endoterma DSC, que se ha descompuesto en tres componentes. Para cada uno de ellos se indica la temperatura correspondiente al máximo de la transición  $T_m$ . Los parámetros termodinámicos correspondientes se muestran en la Tabla 1.

Componente	T <sub>m</sub> (°C)	Δ <b>T</b> <sub>1/2</sub> (°C)	Entalpía (kJ/mol)	Entalpía (kcal/mol)
1	50,3	2,1	1,5	0,3
2	62,5	3,9	71,5	17,1
3	69,5	12,4	102,0	24,4

**Tabla 1.** Parámetros termodinámicos de los tres componentes del termograma mostrado en la Figura 2. La endoterma DSC se ha descompuesto en tres componentes simétricos. Para cada uno de ellos se indica la temperatura correspondiente al máximo de la transición  $T_m$  y la anchura a la mitad de la altura  $\Delta T_{1/2}$ . La entalpía de la transición ( $\Delta H$ ) se calcula integrando el área bajo la curva de  $C_p/T$ . Se ha considerado como masa molecular media de las proteínas aquella de la seroalbúmina humana, la proteína más abundante en el plasma.

de las interacciones inter- e intramoleculares en la muestra. El hecho de que las múltiples proteínas plasmáticas den origen a solo tres componentes en la endoterma nos indica que, a los efectos de la desnaturalización térmica, las proteínas plasmáticas se pueden agrupar en tres familias, cuyas características detalladas aún no conocemos. La DSC solo detecta señales de transiciones cooperativas, es decir, aquellas en las que la desnaturalización de una molécula facilita la desnaturalización de una molécula vecina, y así sucesivamente. El grado de cooperatividad de una muestra está relacionado con la anchura del termograma. Se suele medir la anchura de la señal térmica a la mitad de su altura  $\Delta T_{1/2}$ , y la menor anchura indica una mayor cooperatividad. La entalpía de la transición  $\Delta H$  es el calor absorbido (procesos endotérmicos) o liberado (procesos exotérmicos) por el sistema durante la transición de fase a presión constante. Por ejemplo, para una proteína, la transición de nativa a desnaturalizada es normalmente endotérmica.  $\Delta H$  se expresa en unidades de energía por mol (o por gramo) del sistema en estudio. Como la curva calorimétrica, o termograma, representa la variación de la capacidad calórica a presión constante  $c_n$  en función de la temperatura, y a su vez  $c_p$  se define como la variación de calor intercambiado con respecto a la temperatura (dQ/dT) a presión constante,  $\Delta H$  se puede obtener por integración de  $c_p$  en un intervalo dado de temperaturas. Los tres parámetros citados,  $T_m$ ,  $\Delta T_{1/2}$ , y  $\Delta H$ , para cada uno de los tres componentes del termograma mostrado en la Figura 2, se han calculado y se pueden ver en la Tabla 1.

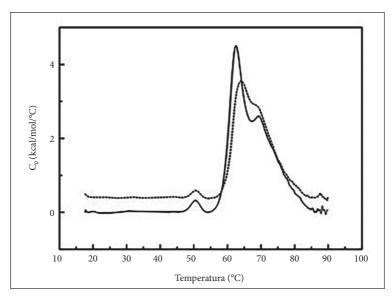
La Figura 3 corresponde a los termogramas de dos pacientes hipercolesterolémicos, uno con normopeso y otro obeso. Se puede observar a simple vista cómo, en el obeso, el componente 2 es menos importante y el componente 1 es relativamente más importante que en el paciente normopeso. También la  $T_m$  del componente 2 se ha desplazado a valores más elevados en el paciente obeso.

#### **DISCUSIÓN**

El objetivo de este trabajo era mostrar la capacidad del Consorcio OBINTER, y específicamente de sus miembros en el Instituto Biofisika, de aplicar la microcalorimetría diferencial de barrido al estudio de las proteínas plasmáticas en la obesidad. Por lo tanto, este es un estudio metodológico, que no se espera que proporcione datos concretos en cuanto a posibles efectos de la obesidad en proteínas plasmáticas. La implementación de la técnica se ha llevado a cabo con éxito, como demuestra la gran similitud de los termogramas obtenidos por nosotros (Figuras 2 y 3) con los publicados por otros autores<sup>6-9</sup>. Por otra parte, la pequeña cantidad de muestra requerida (250 µl de plasma) justifica que se hable aquí de una microtécnica.

Sin el análisis de múltiples muestras no seremos capaces de conocer la variabilidad de estos resultados. Por lo tanto, los datos de las Figuras 2 y 3, y de la Tabla 1, son meros ejemplos ilustrativos, que no deben considerarse en ningún caso como valores de referencia. En concreto, las diferencias observadas en la Figura 3 entre los termogramas de un paciente con normopeso y uno obeso pueden no ser confirmadas por medidas repetidas de otros pacientes. La figura muestra simplemente la capacidad de la DSC para detectar pequeñas diferencias entre el comportamiento térmico de distintos plasmas, sin que por el momento podamos decir si esas diferencias son significativas. Un elevado número de muestras y un análisis estadístico adecuado son los requisitos esenciales para poder hacer ese tipo de afirmaciones<sup>15</sup>.

Por otra parte, la posibilidad de aplicar la microcalorimetría DSC al estudio de la obesidad es una novedad importante, que abre una nueva puerta experimental al estudio de esta pandemia. La DSC de proteínas plasmáticas se ha aplicado hasta ahora, sobre todo, a estudios oncológicos.



**Figura 3.** Termogramas de proteínas plasmáticas de pacientes hipercolesterolémicos con normopeso (línea continua) y obesos (línea discontinua).

La posibilidad de aplicarla a estudios de obesidad, con un gran número de muestras potenciales, permitirá además una valoración estadística de los resultados, incluyendo un análisis más detallado del plasma de sujetos sanos. Nuestra exploración inicial nos ha llevado también al estudio de pacientes dislipidémicos, con o sin obesidad. Esta sería

otra nueva avenida de exploración de las lipoproteínas plasmáticas, una parte desconocida de lo que se ha dado en llamar el interactoma de las proteínas plasmáticas. Finalmente, conviene señalar que la DSC puede ser una técnica de gran interés en el estudio de las biopsias líquidas, cuyas aplicaciones crecen de día en día<sup>16</sup>.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo ha sido financiado en parte por los proyectos Elkartek OBINTER, referencia KK2019/00028 del Departamento de Desarrollo Económico, y RIS3, referencia 2020333023 del Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Los autores agradecen a B. G. Monasterio la traducción del resumen al euskera.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Höhne GWH, Hemminger WF, Flammersheim, HJ. Differential scanning calorimetry. 2nd. ed. Berlin: Springer; 2003.
- 2. Privalov PL, Potekhin SA. Scanning microcalorimetry in studying temperature-induced changes in proteins. *Methods Enzymol.* 1986; 131: 4-51.
- 3. Gómez-Fernández JC, Goñi FM, Bach D, Restall C, Chapman D. Protein-lipid interactions. A study of (Ca²+-Mg²+)ATPase reconstituted with synthetic phospholipids. FEBS Lett. 1979; 98(2): 224-8.
- 4. Sturtevant JM. The effects of water-soluble solutes on the phase transitions of phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984; 81(5): 1398-400.
- 5. Goñi FM, Urbaneja MA, Arrondo JL, Alonso A, Durrani AA, Chapman D. The interaction of phosphatidylcholine bilayers with Triton X-100. *Eur J Biochem.* 1986; 160(3): 659-65.

#### Revista de la Real Academia de Medicina del País Vasco Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia Aldizkaria

- 6. Garbett NC, Miller JJ, Jenson AB, Miller DM, Chaires JB. Interrogation of the plasma proteome with differential scanning calorimetry. *Clin Chem.* 2007; 53(11): 2012-4.
- 7. Garbett NC, Miller JJ, Jenson AB, Chaires JB. Calorimetry outside the box: a new window into the plasma proteome. *Biophys J*. 2008; 94(4): 1377-83.
- 8. Todinova S, Krumova S, Gartcheva L, Robeerst C, Taneva SG. Microcalorimetry of blood serum proteome: a modified interaction network in the multiple myeloma case. *Anal Chem.* 2011; 83(20): 7992-8.
- 9. Todinova S, Krumova S, Radoeva R, Gartcheva L, Taneva SG. Calorimetric markers of Bence Jones and nonsecretory multiple myeloma serum proteome. *Anal Chem.* 2014; 86(24): 12355-61.
- 10. Jelesarov I, Bosshard HR. Isothermal titration calorimetry and differential scanning calorimetry as complementary tools to investigate the energetics of biomolecular recognition. *J Mol Recognit*. 1999; 12(1): 3-18.
- 11. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, Sobradillo B, Yeste D. Spanish growth studies 2008. New anthropometric standards. *Endocrinol Nutr.* 2008; 55(10): 484-506.
- 12. Goñi FM, Alonso A. Differential scanning calorimetry in the study of lipid structures. En: B. Larijani, C. A. Rosser y R. Woscholski (eds.), *Chemical Biology*. Chichester: John Wiley and Sons; 2006. pp. 47-66.
- 13. González-Ramírez EJ, García-Arribas AB, Sot J, Goñi FM, Alonso A. C24:0 and C24:1 sphingolipids in cholesterol-containing, five-and six-component lipid membranes. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 14085.
- 14. Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD, Fujimoto EK, Goeke NM, Olson BJ, Klenk DC. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal Biochem.* 1985; 150: 76-85.
- 15. Krumova S, Todinova S, Mavrov D, Marinov P, Atanassova V, Atanassov K, Taneva SG. Intercriteria analysis of calorimetric data of blood serum proteome. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017; 1861(2): 409-417.
- 16. Rodrigo A, Ojeda JL, Vega S, Sanchez-Gracia O, Lanas A, Isla D, Velazquez-Campoy A, Abian O. Thermal Liquid Biopsy (TLB): A Predictive Score Derived from Serum Thermograms as a Clinical Tool for Screening Lung Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(7): 1012.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):19-28. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5005

### El paciente quirúrgico anciano

#### The elderly surgical patient

#### Adineko paziente kirurgikoa

#### Jaime Méndez Martín

Catedrático y Jefe del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario de Basurto-UPV/EHU (Bilbao). Académico de Número de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Erreghe Akademia.

Autor para la correspondencia Jaime Méndez Martín jaime.mendez@ehu.eus

#### **RESUMEN**

Es bien conocido el incremento de la población senil que alcanzando mayores esperanzas de vida también va mostrando estados de salud más óptimos, acaparando elevados porcentajes de procedimientos quirúrgicos. La eclosión de estos acontecimientos ha destacado a partir de mediado el pasado siglo. No obstante, por el deterioro fisiológico ligado a la senectud y las enfermedades crónicas que ella asocia, el paciente quirúrgico anciano siempre ofrece mayores riesgos que el resto de adultos sometidos a cirugía. Perioperatoriamente deben ser particularmente reconocidos y atendidos, prestando especial atención a la existencia de situaciones que comprometan la respuesta de los ancianos a la agresión operatoria: malnutrición, sarcopenia y fragilidad. De esta suerte, la cirugía geriátrica ha quedado establecida en los programas de formación, así como dentro de los grupos de especialistas que realizan la asistencia geriátrica integral, esencial para lograr que los pacientes ancianos superen o eludan los eventos indeseables (inmediatos, mediatos y tardíos) provocados por la cirugía.

**Palabras clave:** cirugía geriátrica; expectativa de vida; riesgo operatorio

#### **ABSTRACT**

The increase in the senile population is well known, with higher life expectancies, and more optimal health conditions; they account for high percentages of surgical procedures. The emergence of these events has stood out since the mid-20th century. However, due to the physiological deterioration linked to senescence and the chronic diseases associated with it, these elderly patients always have greater risks than the rest of adults who undergo surgery. Perioperatively, they should be specifically recognized and cared for, paying special attention to the existence of situations that

**Keywords:** geriatric surgery; life expectancy; operative risk

compromise the elderly's response to operative aggression: malnutrition, sarcopenia and frailty. Thus, geriatric surgery has been established in training programs, as well as in teams of specialists who perform comprehensive geriatric care, essential to ensure that elderly patients overcome or avoid undesirable events (immediate, mediate and late) caused by surgery.

#### **LABURPENA**

Senil biztanleriaren hazkundea oso ezaguna da, eta horrek, bizi itxaropen handiagoak izatera, osasun egoera optimoagoak ere erakusten ditu, prozedura kirurgikoen ehuneko altuak baitira. Gertaera horien sorrera joan den mendearen erdialdetik nabarmendu da. Hala ere, senentzentziak eta hari lotutako gaixotasun kronikoek eragindako narriadura fisiologikoa dela eta, adineko gaixo kirurgikoak beti arrisku handiagoak eskaintzen ditu ebakuntza egiten duten gainerako helduek baino. Perioperatiboki, bereziki aintzat hartu eta zaindu beharko lirateke, adinekoek eraso operatiboaren aurrean duten erantzuna arriskuan jartzen duten egoerak izatean arreta berezia jarriz: desnutrizioa, sarkopenia eta ahultasuna. Modu honetan, Kirurgia Geriatrikoa prestakuntza-programetan ezarri da, baita Arreta Geriatriko Integrala egiten duten espezialisten taldeetan ere, ezinbestekoa da adineko gaixoek nahi ez dituzten gertaerak gainditu edo saihesteko (berehalakoak, bitartekariak eta berandu). ebakuntzak eraginda.

**Hitz gakoak:** kirurgia geriatrikoa; bizi-itxaropena; eragiketa-arriskua

Simultáneamente con los progresos en la asistencia perioperatoria y en los procedimientos anestésicos y quirúrgicos, junto con la mejora del nivel de salud de las personas mayores, ha ido aumentando la población geriátrica candidata a tratar sus dolencias mediante una cirugía cada vez más eficaz y segura. Por la relevancia que ha ido adquiriendo la atención quirúrgica en los ancianos, con sus numerosos y variados contenidos, en la última década del pasado siglo la gerontocirugía o cirugía geriátrica quedó definitivamente contemplada como faceta específica dentro del ámbito de actuación de los cirujanos.

En esta línea, el American Board of Surgery con el soporte de la American Geriatrics Society y de la American Medical Association concretaron los aspectos formativos que deben contener los programas de especialización quirúrgica, en todo caso evaluables, para alcanzar las competencias puntuales requeridas en la adecuada atención de los pacientes mayores¹.

Desde la aparición del *Homo sapiens*, la esperanza media o expectativa de vida ha tenido un curso creciente; y con arreglo nuestra especie ha ido eliminando, disminuyendo o superando avatares que la ponen en riesgo de muerte temprana (infecciones, malnutrición, traumatismos...). Ello ha condicionado, en los países desarrollados, un aumento de la población senil muy acelerado desde los albores del siglo xx. En España y referida al nacimiento, esta ascendió

más de cinco años durante el cuarto final del siglo pasado y en 2016 se ha situado cerca de los 80 años para los varones y 86 en las mujeres<sup>2</sup>. En paralelo, el número de individuos que fallecen con edades muy avanzadas también va creciendo, registrándose desde 1950 una eclosión de las personas centenarias y comenzando a definirse el grupo de las supracentenarias. Ampliándose el número de las muy longevas, que llegan a alcanzar edades particularmente extremas vecinas a la esperanza máxima de vida, se va engrosando la población con salud más debilitada y mayores tasas de comorbilidad. No obstante, uno de los principales logros derivados del progreso es que quienes alcanzan las edades más avanzadas vayan haciéndolo con buen estado de salud: distintas observaciones indican que el 30-50% de las personas centenarias se encuentran en situaciones psicológicas y funcionales aceptables.

En el caso del País Vasco los mayores de 75 años superan significativamente a la media española, aunque su número o distribución porcentual varían entre las provincias y municipios. Respecto a Bilbao, el 12,5% de su población llegó a superar los 75 años en el lustro 2010-2014. Dichas valoraciones del Instituto Nacional de Estadística señalan que en los últimos 15 años este grupo de edad se ha incrementado en Bilbao casi un 38%, aumento que para los mayores de 80 años ha alcanzado un 55% en el mismo periodo de tiempo. A la par, un análisis actuarial

efectuado por la Universidad del País Vasco y el Ayuntamiento de Bilbao³ pronosticó que para 2030 en Bilbao la población mayor de 65 años habrá experimentado desde 2014, cuando se efectuó el estudio, un aumento del 18,9%, lo que equivaldrá a que el 29% de sus residentes tendrá más de aquella edad; también vaticinó un crecimiento del 37,6% para el grupo que sobrepasa los 85 años.

Problema especial e importante es el planteado en los países en vías de desarrollo, donde hasta los años ochenta del pasado siglo sus altas tasas de mortalidad temprana se traducían en una población con bajo porcentaje de ancianos, que en consecuencia derivaban en una demanda de asistencia quirúrgica numéricamente poco relevante. Sin embargo, la elevada natalidad acumulada y las mejoras sociosanitarias han ido produciendo un ascenso acelerado en el número de personas mayores. Distintos estudios demográficos han concretado que casi 3/4 partes de la población anciana mundial reside en dichos países, asentando solo 1/4 parte en los desarrollados, e invirtiéndose con ello la distribución que históricamente existió hasta los años ochenta4. Pero en los territorios no desarrollados el número de cirujanos es marcadamente insuficiente y además en términos globales poseen una preparación precaria por circunstancias variadas (falta de recursos y de políticas formativas, migraciones de profesionales cualificados hacia otros países...).

Respecto a la asistencia quirúrgica prestada a los mayores, sus porcentajes son particularmente elevados, pues vienen a duplicar los correspondientes al resto de adultos, muy por encima de su representación porcentual dentro de la población. De manera aproximada, más de la cuarta parte de todas las intervenciones quirúrgicas tiene lugar en pacientes mayores de 65 años. En ellas, y si las cifras globales se matizan excluyendo la asistencia obstétrica, se aglutina casi la mitad de los procedimientos más comunes (colecistectomías, artroplastias de cadera, reparación de hernias, procedimientos coloproctológicos y prostáticos, cataratas...), se concentra más del 50% de toda la cirugía urgente y recae el 75% de la mortalidad posoperatoria total. Sus porcentajes son incluso particularmente elevados en la cirugía de ciertos órganos, habiéndose comunicado en EE. UU. que sobre los pacientes mayores se ejecuta el 43% de la correspondiente al aparato digestivo<sup>5</sup>. Este crecimiento de la cirugía geriátrica queda patente en el hecho de que casi una tercera parte de los 30 millones de intervenciones anuales que se realizan en EE. UU. tenga lugar en mayores de 65 años. En este sentido, revisadas aproximadamente 50.000 altas efectuadas en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Basurto, entre los años 2000 y 2014, el 64% correspondieron a los pacientes más jóvenes (17-69 años) cuyas edades agrupaban al 82% de la población de Bilbao. El 36% restante de las altas incluyó a quienes superaban los 70 años, edades que como contraste englobaban al 18% de los bilbaínos. Respecto a los mayores de 75, fueron el 24% de las altas, duplicando el 12% o porcentaje que las personas de aquellas edades representaban dentro de los vecinos de la capital vizcaína. Finalmente, también se consideraron los que superaban 80 años quienes, pese a suponer el 8% de los residentes de Bilbao, acapararon el 13% de las altas.

# OBJETIVOS DE LA CIRUGÍA EN PACIENTES ANCIANOS Y GÉNESIS DE SUS RIESGOS

Los objetivos básicos de la cirugía geriátrica quedan expresados en los siguientes puntos:

- · Conservar el lapso potencial de vida.
- Mantener una forma de vida digna, estableciendo al máximo el amor propio y la autoestima.
- Alcanzar los mayores grados de independencia y capacidad funcional, no peores que los existentes antes de la intervención, evitando en lo posible la adquisición de situaciones de dependencia.
- Aliviar el sufrimiento con particular atención al dolor, haciendo que cese o no aparezca.
- Aunque tal vez no sea posible la curación, tiene idéntica importancia la paliación de la enfermedad alcanzando el bienestar.
- En el mismo sentido, la cirugía paliativa también es una opción adecuada ante deterioros importantes del estado de salud que determinan una relación riesgos/ beneficios inaceptable para intervenciones con intencionalidad curativa.

Las probabilidades de que se desarrollen complicaciones supeditadas a las circunstancias que gravitan sobre la cirugía (nivel de salud del paciente, repercusión de eventuales patologías asociadas, complejidad y momento de la intervención...) delimitan el riesgo quirúrgico u operatorio. En cirugía geriátrica, y basado en la mayor labilidad de estos pacientes frente a los no ancianos, se traduce por las siguientes consecuencias:

- Propensión al desarrollo de complicaciones perioperatorias, que son más frecuentes y peor toleradas.
- Mucha peor tolerancia a las reintervenciones requeridas durante el mismo ingreso.
- · Mayores tasas de mortalidad.
- Disminución de la capacidad de recuperación, que al ser más lenta prolonga la estancia hospitalaria y los cuidados domiciliarios.
- Incremento de los cuadros agudos condicionando episodios urgentes, habitualmente por complicaciones de su enfermedad de base, cuyo inevitable tratamiento

quirúrgico de urgencia ofrece un notable aumento de la morbimortalidad posoperatoria, en contraste con la cirugía programada.

- Mayores tasas de reingresos urgentes, en general motivados por complicaciones del curso posquirúrgico.
- Aspecto específico de estos pacientes es su tendencia a padecer secuelas crónicas en forma de pérdida de independencia, con desarrollo de grados variables de dependencia no existentes antes de la cirugía.

Considerando exclusivamente las altas tras cirugía programada en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Basurto, el 68% correspondió al grupo de 17-69 años (edades que en Bilbao ocupaban el 82% de la población), el 32% a los mayores de 70 (quienes representaban el 18% de los ciudadanos bilbaínos) y el 9% a los que superaban los 80 (edades en que se encontraban el 7% de los vecinos). Analizando comparativamente las tendencias marcadas entre los tres lustros incluidos en el periodo 2000-2014, se observaron dos variaciones dignas de mención. Por una parte, modificaciones porcentuales de la distribución global de altas por grupos de edad, con un incremento del 10% en la cirugía programada geriátrica (mayores de 70 años) disminuyendo en tasas similares las altas quirúrgicas de los no ancianos (17-69 años). En segundo lugar, se constató una evolución favorable de las tasas de mortalidad en todos los grupos (descendiendo al 1,5% en los mayores de 70 años), si bien las personas que superaban los 70 años acapararon el 80% de los fallecimientos, frente al 20% en el caso de las más jóvenes.

En todo caso la vejez cronológica, utilizando la referencia de la edad como único soporte orientador, por sí sola es insuficiente para establecer la capacidad de soportar las actuaciones quirúrgicas y los eventos anómalos que de ellas puedan derivarse. Ante esta encrucijada, pese a que en geriatría se considere el comienzo de la ancianidad en los 65 años (criterio introducido en 1889 para crear el sistema de pensiones reflejado en el seguro de vejez promovido por el canciller Otto von Bismark) desde la cirugía geriátrica se entiende que es un concepto exageradamente temprano y obsoleto, ya que es evidente que la vejez va alcanzándose en mejores condiciones de salud, muchas veces indiferenciables con las propias de personas menos añosas. Tradicionalmente se acepta que a los 65 años abordamos la última etapa de nuestro recorrido vital entrando en la denominada tercera edad o senescencia, convencionalmente protagonizada por la jubilación, el menoscabo involutivo y el desarrollo de afecciones relacionadas con el envejecimiento. Mas extendiéndose hasta el óbito, quienes en ella quedan incluidos constituyen un grupo de población heterogéneo en el que se suman personas con numerosas diferencias entre sus niveles de salud, situaciones laborales, económicas y sociofamiliares.

Por ello y con el objeto de establecer agrupaciones más homogéneas, en cirugía se ha propuesto razonablemente fijar el límite de la tercera edad en torno a los 80 años. En este momento se configuraría la cuarta edad, concentrando grados de deterioro más evidentes con mayores tasas de dependencia y requiriendo atenciones perioperatorias particularmente meticulosas. De hecho, los estudios quirúrgicos geriátricos son cada vez más proclives a centrarse en pacientes octogenarios o aún mayores, por constituir una población más homogéneamente peculiarizada por peores estados de salud, riesgo quirúrgico más elevado y unas indicaciones de cirugía condicionadas por expectativas vitales más cortas. En esta posición más precaria o extrema se encuentra la mayor parte de ancianos con padecimientos muy avanzados o múltiples, entre los que poseen especial relevancia para el riesgo quirúrgico los de carácter cardiovascular, respiratorio, neuropsiguiátrico o renal, situaciones de dependencia y los denominados síndromes geriátricos (demencia, sarcopenia, fragilidad, inmovilidad e inestabilidad, incontinencia, úlceras por presión...). En este sentido se ha comprobado que la mortalidad quirúrgica es 14 veces superior en los ancianos dependientes frente a la de aquellos que no se encuentran en dicha situación.

Lógicamente el riesgo quirúrgico se matizará por el procedimiento operatorio, cuya complejidad queda supeditada a la localización y extensión de la patología por la que se indica la intervención. En contraste con los no ancianos, es común que el enfermo senil sea portador de procesos más desarrollados y, por lo tanto, anatómicamente más complejos. La atipicidad de síntomas como los relacionados con el dolor y la fiebre, en general mitigados durante la senectud, facilita su evolución silente y que el cirujano actúe cuando las manifestaciones se intensifican o derivan de una complicación, incluso en el seno de una situación urgente; en estas circunstancias la manipulación quirúrgica es más difícil y el estado clínico se encuentra más dañado. Influyen en la misma dirección las conductas abstencionistas adoptadas ante una posible cirugía programada, como las basadas de manera empírica en la edad avanzada del paciente.

Tomando como ejemplo algunos de los problemas epidemiológicos más habituales<sup>6</sup>, se ha documentado con amplitud el hecho de que la colelitiasis sintomática por encima de los 70 años acuda al cirujano en situaciones más avanzadas, pues aproximadamente en el 60% de las ocasiones se presenta como una litiasis complicada que en el 40% requiere actuaciones sobre la vía biliar. Dichos problemas se derivan de la mayor frecuencia de vesículas escleroatróficas, de aquellas con pericolecistitis crónica muy evolucionada o de litiasis asociada en la vía biliar principal; también se ha evidenciado que en los mayores de 65 años el riesgo de conversión a cirugía abierta

en las colecistectomías laparoscópicas es tres a cinco veces superior al que gravita sobre edades precedentes<sup>8</sup>. En contraste, cuando la cirugía se circunscribe a planos anatómicos superficiales, el riesgo quirúrgico es mínimo, casi inexistente; su mejor ejemplo es el tratamiento quirúrgico programado de las hernias abdominales primarias o espontáneas.

#### EL RIESGO OPERATORIO SUSTENTADO POR LAS MODIFICACIONES FISIOLÓGICAS DERIVADAS DEL ENVEJECIMIENTO

En la involución senil común, los niveles funcionales descienden dentro de rangos aceptados como fisiológicos o normales<sup>7</sup>. Se considera que un 80% de los ancianos quedan incluidos en este grupo, manteniendo su capacidad de autonomía sin experimentar limitaciones sustanciales. En todo caso la senescencia se acompaña de cambios en la composición corporal, siendo una característica destacada la pérdida de masa magra que en gran medida es sustituida por componente graso. Teniendo en cuenta que las reservas musculares decrecen con el envejecimiento, a los 60 años pueden aminorarse un 20%, lo que significa que en esta edad se ha reducido en diez días el almacén proteico disponible para la producción de energía.

La disminución del componente magro parenquimatoso se traduce por descensos en el volumen, peso y carga vascular de órganos principales (hígado, riñones, encéfalo, corazón y pulmones), es decir, por grados variables de atrofia. Sumando a ello el variable menoscabo funcional de las células parenquimatosas residuales a la pérdida magra, tiene lugar una progresiva decadencia en la reserva fisiológica de órganos y sistemas, destacando el declive en los sectores neurológicos, cardiovasculares, respiratorios y renales<sup>9</sup>.

Posee particular importancia la limitación involutiva de las respuestas homeostáticas integradas, que han de ponerse en marcha para la adaptación al estrés de los eventos agudos. En razón de esta homeostenosis senil, los mecanismos fisiológicos se tornan menos sensibles, más lentos o perezosos, y más limitados en intensidad y duración, agotándose con mayor rapidez. El descenso de la capacidad funcional máxima y, en consecuencia, de la reserva funcional o margen entre aquella y la capacidad basal, hace disminuir las posibilidades fisiológicas (gasto cardiaco, intercambio gaseoso, síntesis proteica...) para afrontar demandas adicionales como las solicitadas con la enfermedad aguda, traumatismos, cirugía mayor y convalecencia. Debe tenerse en cuenta que el ascenso del consumo catabólico alcanza un 5-10% tras procedimien-

tos quirúrgicos mayores no complicados, mientras que es capaz de ampliarse un 25-50% con la aparición de sepsis posoperatoria. La labilidad es en especial manifiesta ante complicaciones y reintervenciones tempranas, que por ello son peor toleradas. Además, cuando se instaura un problema agudo complejo que obliga a cirugía urgente, sus nocivas repercusiones fisiopatológicas se intensifican por el deterioro senil previo, añadiéndose una disponibilidad de tiempo muy exigua para valorar e intentar mejorar el estado preoperatorio.

Los acontecimientos fisiopatológicos más relevantes que marcan el envejecimiento pueden expresarse de manera sucinta en un decálogo útil para orientar los cuidados que prestar en cirugía geriátrica:

- 1. Empobrecimiento de la adaptabilidad hemodinámica.
- 2. Decadencia de la ventilación pulmonar.
- 3. Capacidad de ajuste del medio interno mitigada.
- Merma de las reservas energético-calóricas y de la fuerza muscular.
- 5. Termorregulación atenuada.
- Inmunosenescencia con compromiso de las defensas antibacterianas.
- 7. Fibroplasia menos potente.
- 8. Cambios en las respuestas a fármacos facilitando sus efectos adversos.
- Atipia de las manifestaciones clínicas dificultando el diagnóstico.
- Declive cognoscitivo con propensión a sufrir episodios de confusión o delirium perioperatorios ("síndrome confusional").

El órgano o sistema primero en claudicar, con manifestaciones clínicas que remplazan una situación silente previa, suele ser el encéfalo por constituir aquel cuya reserva funcional se encuentra más al límite. Su desequilibrio es facilitado o desencadenado por acontecimientos que interfieren con la cobertura de las necesidades requeridas (oxigenación y metabolismo neuronales) para mantener en grado suficiente la actividad neurotransmisora, como hipotensión, infección, fiebre, hipoxia o anemia aguda, dolor, fármacos, alteraciones hidroelectrolíticas, factores ambientales como extrañeza del entorno, etc. Los cirujanos deben interpretar la presentación de un cambio en el estado mental de los ancianos como primer signo de una complicación posquirúrgica, cuya particular tendencia es experimentar episodios agudos de confusión que representan una de las consecuencias funcionales más comunes provocadas por una situación de alarma o enfermedad aguda<sup>10</sup>.

Recibiendo variadas denominaciones (síndrome orgánico cerebral agudo, estado agudo de confusión o de insuficiencia cerebral, estado "confusional", encefalopatía metabólica o psicosis orgánica aguda...), es habitual recurrir al

término de delirium considerando como tal solo las alteraciones cualitativas de la conciencia, en ocasiones cuantitativas, secundarias a noxas exógenas que interfieren sobre la función encefálica. Suele por ello definirse como un trastorno mental orgánico transitorio caracterizado por el deterioro global de las funciones cognoscitivas, de aparición aguda y con alteraciones difusas del metabolismo cerebral. Aunque puede ocurrir inmediatamente después de la cirugía, con mayor frecuencia lo hace tras un periodo de lucidez de varios días. De origen multifactorial está desencadenado por las variadas circunstancias que rodean a la intervención quirúrgica y posee suficiente relevancia para que sus características clínicas generales sean conocidas por quienes no se encuentren directamente vinculados o habituados a la práctica psiquiátrica. Su aparición guarda relación directa con la complejidad de la cirugía o de la situación clínica, habiéndose estimado que se presenta en el 7-15% de los ancianos sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores, en más del 40% de los atendidos por fractura de cadera o cirugía derivativa por isquemia crónica de las extremidades inferiores, y en más del 30% de los ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Aunque en la mayor parte de las ocasiones afortunadamente el deterioro mental y físico que sucede al delirium suele ser reversible, los estados de confusión aguda ensombrecen el pronóstico. Tras ellos la tasa de mortalidad es entre dos y tres veces superior, como consecuencia del problema de base sobre el que se sustentan, de las complicaciones que facilitan (inmovilización, aspiración y neumonía, úlceras por presión...) y del eventual daño cerebral que pueden añadir. A la par, acrecientan los índices de morbilidad, la estancia hospitalaria y las necesidades de soporte asistencial o social, pues lentifican el ritmo de recuperación que puede tardar en alcanzarse unas 6-8 semanas y algunos pacientes no recuperan el nivel intelectivo previo, arrastrando secuelas por daño neurológico.

#### LA PATOLOGÍA CONCOMITANTE COMO COMPONENTE PRIORITARIO DEL RIESGO QUIRÚRGICO EN LOS PACIENTES ANCIANOS

El riesgo quirúrgico arrastrado por la asociación de enfermedades crónicas avanzadas en órganos principales es el que más pesa sobre el paciente senil. Suele aceptarse que las presentan menos del 20% de los pacientes quirúrgicos incluidos en la cuarta década de la vida, el 40% de los agrupados alrededor de la sexta y el 75% de los octogenarios. Ante su coexistencia, el menoscabo funcional sobrepasa los niveles propiamente involutivos estableciendo las principales dificultades para el manejo de estos pacientes. Los problemas posoperatorios aumentan de manera significativa en octogenarios fundamentalmente porque la comorbilidad es más común, amplia y avanzada. Su trascendencia es fehaciente en situaciones agudas que determinan sobrecarga funcional u orgánica, como sucede en las urgencias quirúrgicas. Además, la influencia de la patología concomitante resulta gravada por el deterioro involutivo asociado a la ganancia de años. De esta suerte, ante comorbilidades con similar complejidad o carga funcional, en los mayores de 75 años intervenidos, la mortalidad se duplica frente a la registrada en el grupo cronológico anterior (55-74 años) y casi se cuadruplica respecto a quienes se encuentran en edades precedentes (35-54 años).

Como perspectiva general, los ancianos suman con particular frecuencia todos los componentes del riesgo quirúrgico, por lo que ante procedimientos de cirugía mayor este se torna 4-8 veces superior al de otras edades. Una tercera parte de los octogenarios intervenidos desarrollan problemas y su tasa de mortalidad quirúrgica global (cirugía programada y urgente) se estima en el 5-10% (8% en el Hospital Universitario Basurto), frente a menos del 1% en los no ancianos; sin embargo, las muertes atribuibles a la anestesia son muy escasas.

#### MALNUTRICIÓN, SARCOPENIA Y FRAGILIDAD EN LA CIRUGÍA DEL ANCIANO

Consideraciones puntuales merecen estas tres situaciones¹¹,¹²,¹³,¹4,¹⁵, pues sus repercusiones nocivas sobre el curso posoperatorio exigen una particular atención por parte de quienes atienden a estos pacientes, con la imprescindible participación de las unidades geriátricas, para su valoración y desarrollo de los cuidados perioperatorios oportunos. En 1965 Bernard Isaacs acuñó el término de "gigantes geriátricos" para enfatizar las situaciones involutivas que más comprometen el estado de las personas mayores (inmovilidad, inestabilidad, incontinencia, y deterioro del intelecto y de la memoria). Cincuenta años después se han añadido cuatro nuevos síndromes como "modernos gigantes geriátricos", particularmente subrayados por John E. Morley<sup>16</sup> en la División de Medicina Geriátrica de la Universidad de San Luis: anorexia senil, sarcopenia, fragilidad y deterioro cognitivo.

En EE. UU. llegó a estimarse que la malnutrición afectaba a más del 30% de la población senil, pero en Europa las tasas confirmadas se circunscriben al 3-10%. Sin embargo, en las personas albergadas en instituciones geriátricas su porcentaje puede ascender al 25-60% y hasta el 70% en el caso de la población nosocomial anciana. Estudios españoles la han detectado en el 3% de las personas seni-

les autónomas y en el 44-66% de las ingresadas en hospitales; en este sentido, se ha señalado que al efectuar su ingreso el 15% ofrece deterioro nutricional avanzado y moderado el 25%. En porcentajes similares, la malnutrición es desarrollada durante la estancia en el hospital, circunstancia que se agrava en ingresos prolongados: alarga la estancia hospitalaria e incrementa la morbimortalidad, disminuyendo la capacidad de recuperación posoperatoria.

Término introducido por Irwin Rosenberg en 1989, la sarcopenia hace referencia a la disminución copiosa y anormal de masa muscular esquelética con importante descenso en la potencia de fuerza. Se denomina primaria cuando no se detecta una etiología que la justifique excepto el propio envejecimiento y secundaria si obedece a circunstancias específicas (sedentarismo, malnutrición, síndromes malabsortivos, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y patologías en órganos principales...). Se estima que está presente en el 40% de los ancianos hospitalizados y, aunque puede aparecer en adultos más jóvenes, preferentemente afecta a personas mayores en muchas de las cuales la etiología es multifactorial. En ella la pérdida muscular supera con creces a la derivada de la involución senil fisiológica, condicionando discapacidad y deterioro de las funciones implicadas en las actividades de la vida diaria, con pérdida de independencia; por ello se la considera precursora o acompañante de la fragilidad. Está constatado el mayor riesgo de muerte posoperatoria en las personas que la padecen, por todas las consecuencias derivadas de sus limitaciones físicas y orgánicas, y por poderse acrecentar con el estrés de la cirugía y de sus complicaciones; las posibilidades de óbito no se restringen al periodo de hospitalización, sino que su plazo se prolonga durante el año que sucede a la intervención (riesgo quirúrgico tardío).

Por su parte, la fragilidad es un síndrome geriátrico de etiología múltiple caracterizado por disminución en las funciones fisiológicas de órganos, aparatos y sistemas biológicos, que ocasiona merma de la fuerza y resistencia muscular, baja actividad física y cansancio o agotamiento. En su origen se implican prioritariamente situaciones nutricionales anómalas, sobre todo por defecto (malnutrición), que frecuentemente se asocian a sarcopenia. Así mismo, participan otros eventos que influyen sobre todos los sectores del anciano: comorbilidades, deterioro cognitivo, depresión, estilo de vida (ejercicio físico, nutrición, hábitos tóxicos) y entorno sociofamiliar. En el caso de los pacientes quirúrgicos, la fragilidad condiciona mayores tasas de complicaciones y mortalidad tanto en el posoperatorio mediato (30 primeros días) como en el tardío (6-12 meses), aumento en la duración de la estancia hospitalaria y altas nosocomiales abocadas a reingresos o internamiento en instituciones de cuidados geriátricos. Pese a que el reconocimiento de esta entidad se estableció al iniciarse el siglo en curso, su introducción en la práctica de las distintas especialidades va extendiéndose con lentitud. No obstante, aunque en la cirugía de los ancianos la aplicación de sus principios es aún incipiente, paulatinamente los equipos quirúrgicos van utilizando, bajo la dirección de las unidades geriátricas, instrumentos para detectarla, evaluarla y proceder en consecuencia. Partiendo de sus signos tempranos, como el establecimiento de un envejecimiento acelerado, se identificarán las personas mayores que a pesar de gozar de un estado de autonomía o independencia ofrezcan riesgo de sufrir episodios adversos y graves de su salud (discapacidad, pérdida de movilidad, mala calidad de vida, hospitalización, muerte) cuando se someten a una intervención. Este conjunto de acontecimientos indeseables se abordará tratando las causas que los determinan, antes señaladas, con especial atención a mejorar la capacidad muscular y cognitiva mediante pautas de ejercicios físicos y optimización nutricional.

# LAS URGENCIAS QUIRÚRGICAS EN GERIATRÍA

Epidemiológicamente la alta incidencia de eventos agudos caracteriza a las personas seniles. Así, en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Basurto el 31% de las intervenciones en mayores de 70 años correspondieron a ingresos urgentes, ascendiendo al 35% en quienes superaban los 75, y al 43% en el caso de aquellos con edades por encima de los 80. En gran medida están motivados por complicaciones aparecidas en el curso natural de enfermedades previas (colelitiasis, procesos herniarios, enfermedad diverticular del colon...), no siempre bien reconocidas o porque su cirugía electiva fue rechazada basándose en expectativas de vida cortas o estados de salud deficitarios. Más de la mitad de los ingresos por dolor abdominal agudo tienen lugar en personas que superan los 70 años. A su vez, más de la mitad de las personas mayores de 70 años ingresadas por urgencias lo hacen por padecer dolor abdominal agudo. Por encima del 50% requieren tratamiento guirúrgico, realizándose con urgencia en el 70% de las ocasiones. Al mismo tiempo, y frente a sujetos jóvenes, se calcula que en mayores de 80 años la mortalidad derivada de estas situaciones clínicas es como mínimo 30 veces más elevada.

Los problemas agudos del anciano suelen ser atendidos con mayor tardanza o en fases avanzadas (con perforación y peritonitis), influyendo las dificultades diagnósticas provocadas por la atipicidad de los cuadros y la peor capacidad expresiva de las personas mayores. En ellas hay que recordar la menor manifestación de dolor y fiebre, y muchas veces ausencia de leucocitosis, datos clínicos de gran relevancia en la patología aguda del abdomen. Simultáneamente, los ancianos pueden iniciar sus cuadros

urgentes por la claudicación del órgano que se encuentre en situación particularmente precaria, aunque sea ajeno a la localización de su enfermedad (p. ej., delirium).

Tradicionalmente se reconoce que, con independencia de la edad, toda cirugía urgente arrastra porcentajes más elevados de problemas y fallecimientos posoperatorios, penalizando especialmente a organismos más endebles como son los de las personas mayores, cuyas tasas de mortalidad en cirugía urgente son diez veces superiores a las de los no ancianos. En el Hospital Universitario Basurto, el 75% de los fallecimientos en cirugía urgente recayó en mayores de 70 años, cuya tasa de mortalidad fue del 13%, frente al 2% en el caso de las urgencias quirúrgicas atendidas en el grupo de edad precedente (17-69 años).

# LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA EN EL ANCIANO

Muestra evidente de los progresos aportados por los tratamientos quirúrgicos de los pacientes ancianos es el aumento creciente que van teniendo las tasas de cirugía oncológica geriátrica. Es sin duda aquella que genéricamente supone mayor complejidad técnica y engendra más problemas perioperatorios. Los datos del National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) señalan una aproximación progresiva entre el porcentaje de pacientes jóvenes y ancianos tratados quirúrgicamente por ciertas modalidades de cáncer, sobre todo cuando el proceso neoplásico se aborda en estadios tempranos y no requiere resecciones ampliadas ofreciendo posibilidades de curación similares para todas las edades. Es el caso de los carcinomas de mama y colorrectales, no sucediendo lo mismo con los tumores que exigen procedimientos más complejos (esófago, estómago, páncreas, hígado) en los que el riesgo operatorio se acrecienta, aunque sus tasas de resolución quirúrgica en personas mayores también van incrementándose.

# EL RIESGO TARDÍO EN CIRUGÍA GERIÁTRICA

Es difícil establecer un seguimiento reglado durante el posoperatorio tardío, tras abandonar la hospitalización. No obstante, en el caso de los pacientes ancianos es particularmente importante persistir en el mismo, pues sus condiciones fisiológicas, de salud y psíquicas, así como su capacidad de recuperación, distan mucho de semejarse a las del resto de personas. En las de edad avanzada es insuficiente ceñir la valoración de los resultados operatorios a un plazo corto (menor a 30 días o posoperatorio mediato) pues sus riesgos, complicaciones o secuelas, muy relevantes tanto por su frecuencia como por sus consecuencias

funcionales y vitales, no se ajustan con nitidez a periodos de tiempo tan delimitados.

Ofrecen especial interés los problemas crónicos derivados de la cirugía, que en los ancianos básicamente se traducen por pérdida de independencia en grados variables o, lo que es igual, por el desarrollo o incremento de una situación de dependencia que no existía antes de la intervención. Condicionados por un nivel de salud precario, son más propensos a sufrir minusvalías y a requerir soporte familiar o social si la situación se deteriora por alguno de los numerosos acontecimientos no deseables que gravitan sobre la intervención. Se ha comprobado que, pese a obtener una resolución satisfactoria de su problema quirúrgico, una tercera parte de las personas que superan los 85 años ofrecen deterioro en sus funciones después de la hospitalización, con pérdida de independencia y eventuales reingresos<sup>17,18</sup>. Sus orígenes más comunes suelen radicar en malnutrición, iatrogenia medicamentosa, deterioro cognitivo o delirium, y sarcopenia o alteraciones neuromusculares derivadas de la inmovilización, aspectos ya comentados.

## CIRUGÍA Y ASISTENCIA GERIÁTRICA INTEGRAL

Aunque los anestesiólogos y especialistas quirúrgicos son conocedores de las condiciones que diferencian a los pacientes geriátricos del resto de adultos, requieren la colaboración de otros expertos (geriatras, psiquiatras, personal de enfermería, fisioterapeutas...). Esta participación interdisciplinar configura la asistencia geriátrica integral, esencial para alcanzar los objetivos terapéuticos deseados. Recaba más recursos y mayor complejidad organizativa, por lo que su aplicación práctica aún no ha alcanzado el grado de divulgación deseable. Es evidente que para ello los sistemas de salud deben comprometerse en el desarrollo de programas específicos, pues el conjunto de cuidados dirigidos al anciano quirúrgico precisa de aspectos diferenciales con los establecidos en el resto de adultos. En este sentido han sido detectados hasta 96 indicadores de calidad, agrupados en distintos dominios. Cabe realzar los que corresponden a la evaluación geriátrica integral (estado funcional, capacidad cognitiva, nutrición y síndromes geriátricos) y a las eventuales comorbilidades, en particular las que interesan a los sectores cardiovascular y respiratorio.

Como se ha indicado, estos cuidados integrales aún no llegan a alcanzar en los hospitales el grado de implantación deseable, hecho excelentemente detallado en el estudio confidencial que al respecto fue efectuado en el Reino Unido y publicado en 2010 en *The Lancet* (National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death: "An Age Old Problem" - NCPOD)4. Incluyó los pacientes operados por fractura del cuello femoral en todos los hospitales de Inglaterra, Gales, Irlanda del Norte, Isla de Man e Islas del Canal presentando, entre otros, los datos de las personas mayores de 80 años que murieron dentro de los 30 días del posoperatorio. Sus conclusiones mencionaban que demasiados pacientes quedaron aislados con unas posibilidades de comunicación precarias y con dificultades para conciliar el sueño, confundidos o desarrollando delirium, sometidos a temperaturas ambientales bajas, que les ocasionaron estados de hipotermia, y padeciendo dolor. Además, muchos no fueron adecuadamente estabilizados antes de la cirugía, o carecían, entre otros detalles, de una evaluación cognitiva previa o de registros sobre su grado de fragilidad o estado nutricional. Solo en el 40% de los fallecimientos, los evaluadores consideraron que los pacientes fallecidos habían recibido una buena atención, añadiendo que en el 21% de los ingresados con carácter de urgencia existió un retraso de la cirugía clínicamente significativo. No obstante, en sentido positivo se constató que en la mayor parte de las ocasiones, las intervenciones fueron practicadas por equipos quirúrgicos con un nivel de preparación adecuado.

El estudio terminó recomendando un cambio radical en la forma de atención basada en la disponibilidad durante las 24 horas del día de los recursos humanos destinados al cuidado específico de las personas mayores intervenidas. Dados los condicionantes fisiopatológicos que aumentan su riesgo quirúrgico originados en el deterioro funcional de órganos y aparatos, así como en el de las respuestas integradas que se implican en la adaptación al estrés de la cirugía y de sus eventuales complicaciones, deben ser consideradas como pacientes clínicamente inestables. Por ello, durante su ingreso han de permanecer en un hábitat acogedor que incluya controles permanentes por personal cualificado, tanto para aplicarles los cuidados necesarios

como para diagnosticar con prontitud eventuales cambios en su curso evolutivo, evitando de esta suerte demoras terapéuticas que siempre, y particularmente en estas edades, comprometen el pronóstico. Lógicamente ello supondrá una importante expansión en el número de médicos y personal sanitario dedicado a esta faceta asistencial. El informe así mismo aconseja que los ensayos y protocolos clínicos incorporen a los pacientes mayores de 65 años, y contemplar sus cuidados con suficiente amplitud en la formación de pre- y posgrado dentro de todas las especialidades. Ha supuesto un gran avance a este respecto la implantación de unidades ortogeriátricas, a las que se trasladan tempranamente desde el hospital los ancianos intervenidos por fractura de cadera, para continuar su curso posoperatorio bajo los cuidados de personal preparado en la asistencia geriátrica integral.

La cirugía debe facilitar una vida grata a quienes alcanzan edades avanzadas en estados de salud precarios, utilizando los recursos que ellos han colaborado a obtener con su esfuerzo y que son administrados por los sistemas de salud.

Desde la impresión de que socialmente empieza a ser peligroso llegar a la vejez, debemos evitar términos eufemísticamente equívocos como "actuaciones para afrontar el problema del envejecimiento de la población", y en su lugar hablar de "programas para mejorar la calidad de vida en los ancianos". En síntesis, hemos de cumplir con nuestro compromiso hipocrático, fuera de toda corriente política, pues cuidar de los mayores no es solo un acto de caridad sino, esencialmente, de estricta justicia. Es de esperar que los valores de la vejez vuelvan a tener el reconocimiento social que en su día poseyeron y merecen pues, como indicó Cicerón (106-43 a. C.) en su obra De Senectutem "con el envejecimiento se pierde en fuerza y vitalidad lo que se gana en autoridad, reflexión y buen juicio".

# **BIBLIOGRAFÍA**

- Mohanty S, Rosenthal RA, Russell MM, Neuman MD, Ko CY, Esnaola NF. Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons*. 2016; 222(5): 930-947.
- 2. Méndez J. Cirugía Geriátrica: el impacto de los pacientes quirúrgicos ancianos. En: Discurso para la recepción pública, Real Academia de Medicina del País Vasco/EHMEA (Depósito Legal: SS-919-2017); 2017; Bilbao.
- 3. Ayuntamiento de Bilbao y Universidad del País Vasco. Estudio Bilbao 2030. Proyecciones demográficas para la ciudad de Bilbao y sus distritos. 2014.
- 4. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD London). An Age Old Problem. *Lancet*. 2010; Número monográfico; 376(n.º 9754). https://www.ncepod.org.uk/
- 5. Yeo H, Indes J, Rosenthal RA. Chapter 13. Surgery in the Geriatric Patient. En: CM Jr Townsend, RD Beauchamp, BM Evers, KL Mattox (eds.), Sabiston: Textbook of Surgery. 20th ed. Elsevier; 2016. pp. 327-359.

### Revista de la Real Academia de Medicina del País Vasco Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia Aldizkaria

- 6. Martin RF, Luchette FA (eds.). Caring for Geriatric Surgical Patients. Surgical Clinics of North America. 2015; 95(1).
- 7. Rosenthal RA, Zenilman ME, Katlic MR (eds.). Principles and Practice of Geriatric Surgery. New York: Springer; 2011.
- 8. Shiun Yew Hu A, Menon R, Gunnarsson R, de Costa A. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. A systematic literature review of 30 studies. *The American Journal of Surgery*, 2017; 214: 920-930.
- 9. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical Risk Factors Morbidity, and Mortality in Elderly Patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006; 203: 865-877.
- 10. Robinson ThN, Raeburn CD, Tran ZV, Angles EM, Brenner LA, Moss M. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Annals of Surgery*. 2009; 249(1): 173-178.
- 11. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. Journal of Nutrition. 1997; 127 (Suppl. 5): 990S-991S.
- 12. Dirks RC, Edwards BL, Tong E, Schaheen B, Turrentine FE, Shada A, Smith PhW. Sarcopenia in emergency abdominal surgery. Journal of Surgical Research. 2017; 207: 13-21.
- 13. Robinson ThN, Walston JD, Brummel NE, Deiner S, Brown ChH, Kennedy M, Hurria A. Frailty for Surgeons: Review of a National Institute on Aging Conference on Frailty for Specialists. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015; 221: 1083-1092.
- 14. Wilson D, Jackson Th, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Research Reviews*. 2017; 36: 1-10.
- 15. Hewitt J, Moug SJ, Middleton M, Chakrabarti M, Stechman MJ, McCarthy K. Prevalence of frailty and its association with mortality in general surgery. *American Journal of Surgery*. 2015; 209: 254-259.
- 16. Morley JE. The New Geriatric Giants. Clinics in Geriatric Medicine. 2017; 33(3): xi-xii.
- 17. Hothem Z, Baker D, Jenkins ChS, Douglas J, Callahan RE, Shuell CC, Long GW, Welsh RJ. Predictors of readmission in nonagenarians: analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Project dataset. *Journal of Surgical Research*. 2017; 213: 32-38.
- 18. Robinson ThN, Wallace JI, Wu DS, Wiktor A, Pointer LF, Pfister ShM, Sharp TJ, Buckley MJ, Moss M. Accumulated Frailty Characteristics Predict Postoperative Discharge Institutionalization in the Geriatric Patient. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011; 213: 37-42.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):29-40. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5006

# Enfermedades humanas por priones. Una revisión general desde la experiencia del País Vasco

**Human prion diseases. A general review based on the Basque Country** experience

# Prioiek eragindako giza gaixotasunak. Berrikuspen orokorra euskal **Autonomia Erkidegoko esperientziatik**

Juan José Zarranz Imirizaldu

Catedrático Emérito de Neurología. Departamento de Neurociencias. Universidad del País Vasco / EHU. Instituto de Investigación Biocruces. Académico Numerario de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.

Autor para la correspondencia

Juan José Zarranz Imirizaldu jj.zarranz@hotmail.com

#### **RESUMEN**

Desde al menos el siglo xvIII se tiene referencias de una enfermedad cerebral transmisible de las ovejas y cabras, conocida como scrapie. Durante el siglo xx se describieron en la especie humana varias enfermedades esporádicas y familiares denominadas enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y kuru. Todas ellas comparten con el scrapie algunos rasgos neuropatológicos, entre los que destaca la vacuolización o espongiosis del neuropilo y de las neuronas. Además, se demostró que todas ellas son igualmente trasmisibles. Por todo ello se englobaron bajo el concepto de encefalopatías espongiformes transmisibles. Cuando Prusiner demostró que el agente causal del scrapie no era un virus sino una partícula proteica desprovista de ácidos nucleicos a la que denominó prion, dio paso a que todo ese grupo de enfermedades se denominaran prionpatías. La aparición en 1985 de la encefalopatía espongiforme bovina y diez años después de su contrapartida, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob humana, adquirida por el consumo de productos vacunos patológicos, dio lugar a una crisis sanitaria y económica de gran magnitud. La Unión Europea (UE) recomendó una vigilancia epidemiológica especial de estas enfermedades con un registro específico de todas ellas. Como consecuencia de las observaciones de ese registro en el País Vasco, se pudo demostrar una frecuencia elevada en nuestra comunidad, tanto de las variedades esporádicas como sobre todo familiares, pero no se ha detectado ningún caso de la variante ni de transmisión iatrógena. Se ha identificado el mayor

Palabras clave: encefalopatías espongiformes; prion; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: insomnio letal familiar: enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; kuru; propagomas

clúster mundial del insomnio letal familiar debido, probablemente, a un efecto fundador. Se han hecho otras aportaciones de interés científico que se presentan resumidamente. El interés científico actual principal de las enfermedades priónicas radica en la posibilidad de que otras enfermedades neurodegenerativas cuya base bioquímica e histológica es también el plegamiento e insolubilidad de proteínas anormales como la tau, amiloide o alfa-sinucleína, puedan ser transmisibles por un mecanismo fisicoquímico similar al prion.

### **ABSTRACT**

Scrapie is a transmissible brain disease affecting goats and sheep with references since the 18th Century. Several familial and sporadic human diseases, such as Creutzfeldt-Jakob disease, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease and kuru were described during the 20th Century. All of them share several neuropathological features with scrapie, notably the vacuolization or spongiosis of neuropil and neurons. It was shown that they were all equally transmissible. Consequently, they were all included under the concept of transmissible spongiform encephalopathies. When Prusiner proved that the infective agent of scrapie was not a virus but a protein particle without nucleic acids, which he called prion, the entire group of diseases was subsequently known as prionopathies. In 1985, bovine spongiform encephalopathy was observed in the UK. Ten years later, its equivalent was recognized in humans, the so-called variant of Creutzfeldt-Jakob disease, acquired by the consumption of pathological cattle products. This caused a huge economic and public health crisis. The European Union (EU) recommended an epidemiologic surveillance program with a specific registry for all the spongiform encephalopathies. The Basque Country registry consequently made it possible to demonstrate the high frequency of both sporadic varieties, especially the familial cases in our community. No cases of the variant or the iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease were detected. The main global cluster of the fatal familial insomnia has been identified, probably due to a founder effect. Other scientific contributions of interest have been prepared and briefly summarized. The current main scientific interest in prion diseases suggest the possibility that other neurodegenerative diseases whose biochemical and histological basis also entail the folding and insolubility of abnormal proteins such as tau, amyloid, tau and alpha-synuclein; they could be transmissible by a physicochemical mechanism similar to the prion.

**Keywords:** spongiform encephalopathies; prion; Creutzfeldt-Jakob disease; fatal familial insomnia; Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease; kuru; propagon

### **LABURPENA**

XVIII. Mendetik gutxienez, ardien eta ahuntzen garuneko gaixotasun kutsagarriaren aipamenak daude, scrapie izenarekin ezagutzen dena. Mendean zehar, Creutzfeldt-Jakob gaixotasuna, Gertsmann-Sträussler-Scheinker gaixotasuna eta kuru izeneko zenbait gaixotasun puntual eta familiar deskribatu ziren giza espeziean. Horiek guztiek ezaugarri neuropatologiko batzuk partekatzen dituzte scrapie-rekin, eta horien artean neuropiloaren eta neuronen vacuolization edo espongiosia nabarmentzen da. Horrez gain, erakutsi zen denak berdin transmititzen direla. Horregatik guztiagatik, entzefalopatia espongiforme kutsakorren kontzeptuan sartu ziren. Prusinerrek scrapie-ren eragilea ez zela birus bat baizik eta prio deitzen zuen azido nukleikorik gabeko proteina partikula bat zela erakutsi zuenean, prionpatia izeneko gaixotasun talde osoari eman zion lekua. 1985ean behi entzefalopatia espongiformea agertu zenean eta gizakiaren Creutzfeldt-Jakob gaixotasunaren aldaera gertatu zenetik hamar urtera, behi produktu patologikoen kontsumoak eskuratuta, tamaina handiko osasun eta

Hitz gakoak: entzefalopatia espongiformeak; prioa; Creutzfeldt-Jakob gaixotasuna; insomnio fatal familiarra; Gertsmann-Sträusler-Sheinker gaixotasuna; kuru; propagomak ekonomia krisia sortu zuen. Europar Batasunak gaixotasun horien zaintza epidemiologiko berezi bat egitea gomendatu du guztien erregistro zehatz batekin. Euskal Autonomia Erkidegoan erregistro honen behaketen ondorioz, gure komunitatean maiztasun handia frogatu ahal izan zen bai barietateak noizean behin, bai batez ere familiako barietateak, baina ez da aldaeraren edo transmisio iatrogenoaren kasurik antzeman. Insomnio Familiar Hilkorreko munduko multzo handiena aurkitu da, ziurrenik sortzaile efektu batengatik. Interes zientifikoko beste ekarpen batzuk egin dira eta laburki aurkezten dira. Prioien gaixotasunekiko gaur egungo interes zientifiko nagusia, oinarri biokimiko eta histologikoa duten beste gaixotasun neurodegeneratibo batzuk, tau, amiloide edo alfa sinukleina bezalako proteina anormalen tolestura eta disolbaezintasuna mekanismo fisiko-kimiko baten bidez kutsa daitezkeenean dago. prioiaren antzekoa.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por priones se describieron en primer lugar en las ovejas y cabras, en las que se conoce desde hace al menos dos siglos el scrapie (por el prurito como síntoma típico). En Francia y en España es la tremblante o tembladera, respectivamente. Ya en 1936 Cuillé y Chelle demostraron que el scrapie es transmisible por inoculación de material cerebral al ratón. Con ello se consiguió, a lo largo de los años, caracterizar al agente infeccioso, el cual no contiene ácidos nucleicos, pasa los ultrafiltros, es resistente a muchos métodos de inactivación de los virus y a ciertas proteasas, no desencadena ni respuesta inmune ni inflamatoria, ni se consigue observar al microscopio electrónico con las técnicas habituales. Tanto las lesiones cerebrales del scrapie natural como las del inducido en el laboratorio se caracterizan por el aspecto vacuolado (espongioso) de las neuronas y del neuropilo. También se encuentran con técnicas especiales unas fibrillas amiloides (bastoncillos del scrapie).

En los seres humanos se describieron sucesivamente la enfermedad de Creutzfeldt y Jakob (ECJ), el síndrome o enfermedad de Gerstmann, Sträussler y Scheinker (EGSS) y el kuru, todas ellas caracterizadas neuropatológicamente por la espongiosis y, en la mayoría, por el depósito de amiloide. Cuando Gajdusek y otros autores<sup>1,2,3</sup> demostraron que tanto el kuru como la ECJ y la EGSS son transmisibles al animal por inoculación de material cerebral, y que el agente infeccioso tiene las mismas características que el del scrapie, todas esas enfermedades –y otras descritas más tarde- se agruparon como encefalopatías espongiformes transmisibles<sup>4,5</sup>. Gajdusek –premio nobel en 1977- y otros autores siempre defendieron que el causante de esas enfermedades era un virus atípico o "no convencional" con una larga latencia de la adquisición de la enfermedad, dentro del concepto de los slow virus. Pero en 1982, Prusiner -premio nobel en 1992- propuso la hipótesis, biológicamente herética, de que el agente infeccioso del *scrapie* es solo una partícula proteica desprovista de ácidos nucleicos<sup>6,7</sup>.

Estas enfermedades, todas muy raras, pasaron a un primer plano del interés público, cuando en 1985 comenzó en Gran Bretaña la epidemia de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), coloquialmente conocida como enfermedad de las "vacas locas", la cual se siguió diez años después, de la correspondiente infección humana conocida como variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)<sup>8,9</sup>. Esta zoonosis provocó una enorme alarma social y una gran crisis económica y sanitaria en toda Europa. Afortunadamente, las medidas tomadas para su contención fueron eficaces y ya no constituye una amenaza importante para la salud pública.

El interés científico actual principal radica en la posibilidad de que otras enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer, atrofia multisistémica, taupatías, etc.) cuya base bioquímica e histológica es también el plegamiento e insolubilidad de proteínas anormales como la tau, amiloide o alfa-sinucleína, puedan ser transmisibles por un mecanismo fisicoquímico similar al prion.

En este artículo se ofrece una breve revisión general sobre este grupo de enfermedades, actualizando datos previamente publicados<sup>10,11</sup>. Se hace énfasis en algunas aportaciones nacidas de las observaciones llevadas a cabo por los neurólogos del País Vasco en las últimas décadas.

# **EPIDEMIOLOGÍA**

Las enfermedades humanas por priones son muy raras (uno a dos casos por millón de habitantes y año) en todos los países del mundo. Cuando se incrementa la vigilancia epidemiológica y se incrementa el número de autopsias en los ancianos con demencia, se observa un incremento

en el número de casos diagnosticados. En el País Vasco la tasa de mortalidad anual se mantiene la más alta de España y entre las más altas de toda Europa (Fuente: http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance%20data%20 3.htm).

Hay algunos clústeres en determinados países por diversos motivos, sean genéticos o por transmisión. En el País Vasco hay un clúster de la mutación *D178N*, en parte debido a un efecto fundador (véase más adelante).

### **CONCEPTO Y TIPOS DE PRION**

La proteína del prion es una modificación postransduccional de una glucoproteína cerebral normal (llamada PrP celular o PrPc) cuya función fisiológica, aunque ligada a la membrana, aún se desconoce. La proteína anormal se denomina PrPres, PrPSc o PrPCJD. Su insolubilidad y resistencia a las proteasas se atribuye a un plegamiento de las hélices alfa en hojas en beta. La proteólisis de la PrPsc deja un residuo resistente de 121 aminoácidos denominado PrP 27-30 que mantiene la infectividad<sup>6,7</sup>. La agregación de la PrP 27-30 da lugar, por un lado, a las fibrillas del scrapie, que se encuentran y son patognomónicas en el cerebro de todas las encefalopatías espongiformes y, por otro, a las placas amiloides. La PrP tiene dos sitios de glucosilación. Mediante Western blot, la PrPres se separa en tres bandas principales: diglucosilada, monoglucosilada y no glucosilada<sup>12-15</sup>. Se han descrito dos tipos básicos de PrPres según el peso molecular de la banda no glucosilada, que varía entre 20-21 kDa (tipo 1) y 18-19 kDa (tipo 2). En el tipo 2 se distinguen dos subtipos, A y B; el subtipo 2A se observa, especialmente, en el insomnio letal familiar. El tipo 2B posee un gran predominio de la banda diglucosilada y es característico de la EEB y de la vECJ. La coexistencia de dos subtipos de PrPres puede ocurrir en áreas diferentes del cerebro e incluso en la misma área. Se han descrito variedades atípicas de PrP, bien parcialmente sensible a las proteasas o de menor peso molecular o de distribución multibanda en el immunoblot.

La PrPc se expresa en muchas otras células del organismo, pero la PrPres ejerce su efecto patógeno exclusivamente sobre el sistema nervioso central (SNC) y produce cuadros clínico-patológicos muy heterogéneos lo que puede explicarse, en parte, por las diferencias en el peso molecular y en la glucosilación de la PrPres antes mencionadas.

# TRANSMISIBILIDAD DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

Las enfermedades por priones son transmisibles, pero no propiamente infecciosas. La transmisibilidad de las enfermedades por priones resulta siempre de una intervención artificial, ya fuera el canibalismo en el caso del *kuru*<sup>1,3</sup>, la inyección o implantación de material quirúrgico contaminado en el caso de la ECJ iatrógena, o el consumo de productos de las vacas contaminados en el caso de la vECJ<sup>8,9</sup>. Los pacientes no requieren medidas higiénicas especiales salvo en el caso de la vECJ. El instrumental no desechable utilizado en la práctica de biopsias cerebrales en pacientes con demencia debe tratarse en autoclave a 120 °C por lo menos dos horas (o a 132 °C una hora o 134 °C durante 18 minutos). Los priones resisten a otros métodos de inactivación como el calor seco, los ultrasonidos, la radiación ultravioleta, las radiaciones ionizantes, el etanol y el formol. La autopsia se debe practicar en condiciones especiales de seguridad. Las piezas anatómicas deben tratarse con ácido fórmico.

### **CLASIFICACIÓN**

Las enfermedades por priones se pueden clasificar, según su etiopatogenia, en esporádicas (85% de los casos), adquiridas (excepcionales) y genéticas (15%), tal y como se muestra en la Tabla 1.

### Enfermedades priónicas esporádicas

# Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (clásica)

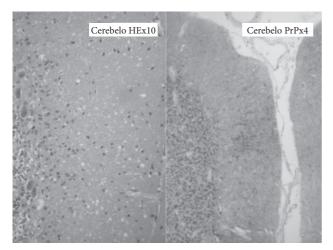
La etiología se desconoce. Las lesiones cerebrales son difusas o parcheadas en la sustancia gris cortical, en los ganglios basales, cerebelo, tronco y médula. En las áreas afectadas, las lesiones elementales son la pérdida y degeneración neuronal, la gliosis y la espongiosis (Figura 1). En algunos casos se encuentra material amiloide PAS (Figura 2) y rojo Congo positivo. La reacción inmunohistoquímica frente a la PrPres es positiva con patrones variables (Figuras 2 y 3).

Algunos pacientes tienen síntomas prodrómicos inespecíficos, como astenia, pérdida de peso, dificultades visuales mal precisadas, cambios de personalidad o de conducta. La gran variabilidad en el cuadro neurológico va ligada, al menos en parte, a la interacción entre el polimorfismo en el codón 129 (que puede ser M o V) y al isotipo 1 o 2 de la PrPres, lo que ha dado lugar a diferentes clasificaciones<sup>13-16</sup>.

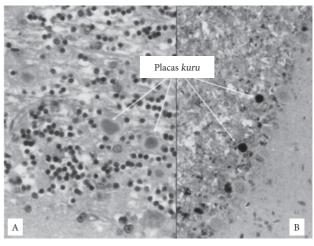
La mayoría de los enfermos son personas mayores (promedio de inicio hacia los 65 años) con un cuadro clínico de demencia de rápida evolución a la que se añaden mioclonías, ataxia y otros movimientos anormales. El curso clínico es galopante y en semanas los enfermos están en estado aperceptivo, encamados e incontinentes. La duración media de la enfermedad es de tres meses.

Tipo	Síndrome clínico-patológico	Etiología	
Adquiridas	Kuru	Canibalismo	
	ECJ iatrógena	Inoculación	
	vECJ	Ingesta priones EEB	
Esporádicas	ECJ esporádica	¿Mutaciones somáticas?	
	Insomnio letal esporádico	¿Conversión estocástica PsPc en PrPSc?	
	PsPrP		
Genéticas	ECJ familiar o hereditaria	Mutaciones genómicas PRNP	
	EGSS		
	Insomnio letal familiar		
	Prionpatía con disautonomía		

**Tabla 1.** Clasificación de las enfermedades por priones. vECJ: variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. EEB: encefalopatía espongiforme bovina. PRNP: gen de la proteína priónica. PrPc: proteína priónica celular. PrPSc: proteína priónica resistente del scrapie. PsPrp: proteína priónica con sensibilidad variable a proteasas. GSS: enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.



**Figura 1.** Neuropatología típica de una ECJ esporádica. A la izquierda la corteza frontal es normal. A la derecha se aprecia la vacuolización del neuropilo (espongiosis), la pérdida de neuronas y la proliferación de los pequeños núcleos astrocitarios.



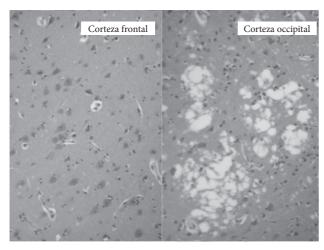
**Figura 2.** En el cerebro de los pacientes con ECJ se encuentran, a veces, depósitos amiloides PAS positivos conocidos como placas de kuru (A) que se tiñen intensamente con la inmunohistoquímica para PrPres (B).

El diagnóstico se hace según criterios de probabilidad. El caso se clasifica como posible cuando solo se basa en los datos clínicos (demencia de evolución rápida con mioclonías u otros signos neurológicos). Se considera probable si, además de la clínica, resulta positiva una de las siguientes pruebas complementarias: hallazgo de la proteína 14-3-3 (+) en el LCR, presencia de complejos pseudoperiódicos de ondas agudas bifásicas o trifásicas en el EEG (Figura 4), hiperseñales en los ganglios de la base y corticales en la RM, sobre todo en las secuencias

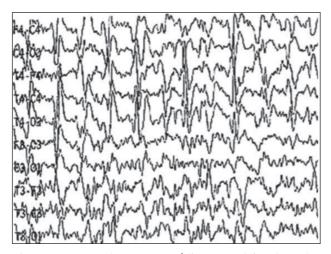
de FLAIR y difusión (Figura 5) o la detección de PrPres mediante RT-QuIC en el LCR o en el neuroepitelio nasal<sup>17,18</sup>. La amplificación mediante PMCA es poco eficaz para esta PrPres. El diagnóstico se considera seguro con la confirmación neuropatológica.

#### Insomnio letal esporádico

El insomnio letal con un cuadro clínico y patológico superponible a la forma familiar que se describe más adelante,



**Figura 3.** La capa molecular del cerebelo es, a menudo, asiento de una espongiosis evidente. El depósito de PrPres es en este caso puntiforme (sináptico).

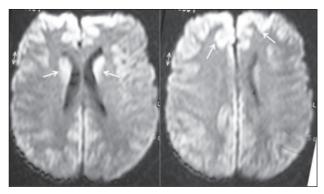


**Figura 4.** EEG en la ECJ esporádica. Complejos de ondas agudas bifásicas o trifásicas que descargan de manera pseudoperiódica.

puede ser esporádico¹º. Es equivalente a la antigua variedad talámica de la ECJ.

# Prionpatía con PrP parcialmente sensible a proteasas

Esta variedad muy rara se describió en pacientes con polimorfismo 129VV<sup>20</sup>. Se caracteriza clínicamente por el deterioro cognitivo y los cambios de conducta y una evolución más larga (20 meses de promedio). La espongiosis es mínima, con vacuolas grandes. Intenso depósito de PrP en diferentes patrones en la inmunohistoquímica, mientras



**Figura 5.** RM-DWI en la ECJ esporádica. Aumento de la señal en los caudados y en forma de una banda en la corteza frontal.

que en el Western blot el residuo resistente a proteasas es mínimo y con una distribución multibanda "en escalera".

# Enfermedades priónicas adquiridas o transmitidas

#### Kuru

El *kuru* ya solo tiene interés histórico, pero su relevancia científica fue extraordinaria<sup>1-3,21-23</sup>. Produjo una epidemia entre algunas tribus endocaníbales de Papúa-Nueva Guinea. En el ritual mortuorio no intervenían los hombres, los cuales, además, solo comían el músculo, por eso la incidencia era mayor entre las mujeres y los niños prepúberes de ambos sexos, que consumían el cerebro y otras vísceras. La infección se hacía también a través de la piel y de las mucosas de la boca o de los ojos. Los pacientes presentaban ataxia, temblor, estrabismo, otros movimientos anormales, disfagia y caquexia terminales con escaso deterioro cognitivo. Al cesar el canibalismo, la enfermedad ha desaparecido salvo casos aislados con un periodo de incubación de hasta 50 años<sup>23</sup>.

#### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrógena

La ECJ se ha transmitido interhumanos por tres vías<sup>21,24,25</sup>:

- a) Inoculación directa (instrumental neuroquirúrgico o electrodos intracerebrales contaminados).
- b) Por tejidos en contacto con el SNC (córnea, duramadre).
- c) Por hormonas hipofisarias obtenidas de cadáveres portadores de priones.

La transmisión por hormonas se detuvo con la introducción de las sintéticas, pero todavía se siguen observando casos adquiridos hace más de 20 años. En total se han documentado 238 casos en todo el mundo por duramadre (ocho en España), otros 238 por hGH (ninguno en España), cuatro por GH y tres por transfusión de sangre de casos con la vECJ. Las medidas profilácticas están bien establecidas<sup>25</sup>.

# Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)

Los primeros casos se publicaron en Gran Bretaña en 1996<sup>8,9</sup>. Desde entonces y hasta junio de 2016 se han comunicado 177 casos en Gran Bretaña y unos 53 en el resto del mundo<sup>26</sup>, destacando Francia con 25 casos. En España se han confirmado cinco casos. La curva se ha ido atenuando y solo se han descrito cuatro casos en todo el mundo desde 2012, el último en 2016. Todos los pacientes han sido homocigotos 129MM excepto el último caso británico que fue 129MV.

La vECJ afectó a personas jóvenes y su cuadro clínico es muy diferente de la ECJ clásica, comenzando por alteraciones sensitivas, dolores, cambios de conducta y solo más tarde aparecen ataxia, movimientos coreoatetósicos, signos piramidales, mioclonías y finalmente demencia. En la RM hay una hiperintensidad de señal en el pulvinar en el 90% de los casos. El EEG y la proteína 14-3-3 son negativos. La PMCA detecta la proteína priónica en el LCR y en sangre con gran sensibilidad y especificidad<sup>17,18,27</sup>.

Dado que el prion se adquiere por vía oral y transita desde el intestino a los órganos linfoides y al sistema nervioso periférico y central, el paciente es potencialmente transmisor de la enfermedad si se le practican biopsias, endoscopias u otras intervenciones, por lo que se deben extremar las precauciones. Por el mismo motivo se prohibieron las transfusiones de sangre de los residentes en Gran Bretaña y en los demás países la sangre se sometió a leucoaferesis²8. La autopsia se debe practicar en salas de máxima seguridad.

#### Enfermedades por priones genéticas

Las enfermedades por priones pueden ser hereditarias<sup>29</sup>, con un modo de transmisión autosómico dominante, pero la penetrancia es variable, por lo que faltan los antecedentes hereditarios en un porcentaje considerable de casos.

#### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar

La ECJ familiar tiene un perfil clínico y patológico muy similar al de la ECJ esporádica. La mayoría de las mutaciones son puntiformes. Casi todas las familias con inserciones de octapéptidos muestran un fenotipo de ECJ. La mutación E200K es la más frecuente seguida de la V210I. Se ha propuesto que la mutación E200K se haya expandido desde España (donde también es la más frecuente) por diversos países europeos y americanos con la emigración de los judíos sefardíes y es la que se encuentra en los clústeres de Eslovaquia, Israel y Libia.

### Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Es la variedad más infrecuente de las prionpatías genéticas, aunque diverge su frecuencia entre países. Las mutaciones en el gen *PRNP* producen una proteína truncada en ambos extremos que da lugar al depósito en forma de amiloide de un fragmento de pequeño tamaño (7-10 kD) no glicosilado. En la anatomía patológica hay una gran abundancia de placas amiloides multicéntricas.

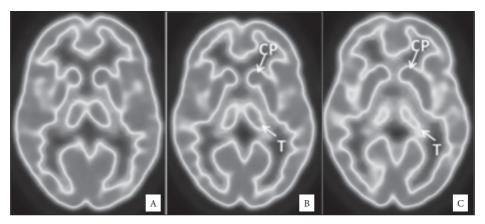
Se manifiesta clínicamente hacia la sexta década de la vida por una combinación de síntomas espinocerebelosos con demencia de gravedad variable. La evolución de la enfermedad es relativamente lenta en unos años.

#### Insomnio familiar letal

Esta entidad se relaciona con la mutación D178N en el gen *PRNP* cuando en el codón 129 del alelo mutado se encuentra metionina (u homocigosidad MM). Mientras que cuando en el alelo mutado se encuentra valina en el codón 129 (u homocigosidad VV), los pacientes tienen fenotipos similares a los de la ECJ<sup>19,30-32</sup>. No obstante, estas reglas no se cumplen siempre. En el País Vasco hay un clúster debido probablemente a un efecto fundador que se detalla más adelante.

La edad de comienzo oscila entre los 25 y los 71 años, y la duración media de la enfermedad es de 18 meses (7-33). Al inicio, los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos de nerviosismo o ansiedad. El cuadro clínico habitual consiste en un insomnio progresivo rebelde a los hipnóticos, acompañado de una gran inquietud motora. asociado con disautonomía (hiperhidrosis, hipertensión, hipertermia, taquicardia), pérdida de peso y alteración en la secreción hormonal según los ciclos circadianos fisiológicos. El insomnio no siempre es aparente por no haber alteraciones conductuales nocturnas en el paciente y no se detecta si no se hacen polisomnografías. El insomnio se acompaña de delirios, alucinaciones y alteraciones de la conducta nocturna (agripnia excitata), mientras que el paciente se duerme, incluso bruscamente, durante el día. En otros momentos del día se muestra somnoliento y con movimientos semintencionales de las manos, como si cogiera o manipulara objetos en un sueño (estupor onírico). Con el paso de los meses aparecen ataxia, mioclonías, asterixis, temblor y signos piramidales seguidos de deterioro cognitivo hasta el estado vegetativo. En la SPECT y en la PET se puede detectar el defecto metabólico talámico (Figura 6).

En la anatomía patológica se descubre una atrofia selectiva de los núcleos anterior-ventral y medio-dorsal del tálamo, y de la oliva bulbar, con gran pérdida neuronal y gliosis, pero sin espongiosis (Figura 7). El depósito de



**Figura 6.** PET fluorodeoxiglucosa en un caso inicial de ILF. Hipometabolismo del tálamo (T) más evidente en los cortes B y C, si se compara con la corteza occipital o con el núcleo caudado/putamen (CP).

PrP patológica en la inmunohistoquímica es escaso o nulo y puede aparecer en áreas histológicamente normales como el cerebelo, mientras que no se encuentra en las más dañadas como el tálamo. La afectación cortical o de otras estructuras es leve en los casos típicos, pero puede aparecer en algunos casos en los que el cuadro clínico se aproxima al de la ECJ. La PrPres es de bajo peso molecular (19 kD) y muy glucosilada (tipo 2A).

# Prionpatía con diarrea y disautonomía (amiloidosis sistémica por PrP)

Esta variedad de transmisión autosómica dominante por la mutación Y163X se ha descrito en una familia<sup>33</sup>. Comienza en la juventud con una polineuropatía de fibra fina que da lugar a trastornos sensitivos, diarrea y disautonomía. Hacia los 40-50 años aparecen crisis epilépticas y deterioro cognitivo. Se encuentra depósito amiloide visceral, en el sistema nervioso periférico (SNP) y en el SNC.

# LAS ENFERMEDADES POR PRIONES EN EL PAÍS VASCO

El primer caso de ECJ en el País Vasco fue publicado en 1976<sup>34</sup> con el fin de dar a conocer en nuestra comunidad médica el concepto, entonces novedoso, de la transmisibilidad de una enfermedad que había sido considerada hasta entonces como degenerativa y con ello el concepto aún vigente de los "virus lentos". Unos años después se comunicaron dos casos de ECJ que mostraban en la neuropatología las placas amiloides típicas del *kuru*<sup>35</sup> lo que reforzaba la idea de una etiología común cuando todavía Prusiner no había emitido su revolucionaria idea de la proteína priónica.

Durante la siguiente década, las encefalopatías espongiformes no recibieron mayor interés salvo en un ámbito

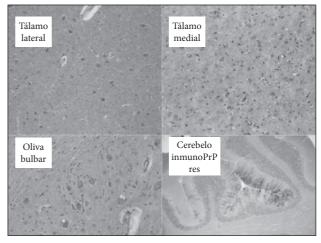


Figura 7. Neuropatología típica del ILF. El tálamo lateral es normal, mientras que en el tálamo medial hay una gran pérdida neuronal con una intensa proliferación glial. En la oliva bulbar también hay pérdida de neuronas y gliosis, y las neuronas restantes muestran amplias vacuolas. El depósito de PrP suele ser escaso y se observa fuera del tálamo, en este caso en el cerebelo con un patrón en estrías.

neurológico minoritario. El panorama cambió con la descripción de la vECJ<sup>8,9</sup> en Gran Bretaña y la amenaza de una epidemia en Europa. Las autoridades europeas dispusieron la creación de un programa de vigilancia epidemiológica para detectar la posible presencia de vECJ. Cada país miembro de la UE organizó un registro al que los neurólogos declaraban los casos bajo sospecha. Las encefalopatías espongiformes se consideraron de declaración obligatoria. En España fue cada comunidad autónoma la encargada de organizar su propio registro y remitir después los datos al Instituto Carlos III para centralizar la

información. El registro comenzó a funcionar prospectivamente en 1995 y se recogieron también, retrospectivamente, los datos de 1993 a 1995.

El registro del País Vasco funcionó con un nivel muy alto de eficacia y calidad". La mayoría de las declaraciones contenían todos los datos clínicos y complementarios (EEG, LCR, RM, *immunoblot*, estudio genético) de los pacientes y el porcentaje de autopsias fue el más alto de España.

Como consecuencia de estas observaciones conjuntas de todos los neurólogos en el País Vasco se apreciaron dos datos muy destacados. El primero, que la incidencia de todas las variedades de encefalopatías espongiformes en nuestra comunidad (tasa por millón ajustada a la edad 1,53) superaba la media española y la europea y, segundo, que la frecuencia de los casos hereditarios era desproporcionadamente elevada<sup>36</sup>. Estos casos familiares eran en su mayoría debidos a la mutación D178N y solo en dos familias procedentes de fuera de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) se detectó la mutación E200K, la más frecuente en la ECJ genética en todo el mundo. El estudio detallado de la clínica de los pacientes portadores de la mutación D178N y de su correlación con el genotipo en el polimorfismo 129 permitió extraer dos conclusiones<sup>37</sup>. La primera, ya señalada por otros autores previamente, la extraordinaria variabilidad fenotípica inter- e intrafamiliar. La segunda, más destacable, que la norma clásica<sup>32</sup> de que el fenotipo de ILF se relaciona con el genotipo 129M es cierta en ese sentido, pero no a la inversa, y pudimos observar casos con genotipo 129M que se presentaban con fenotipo de ECJ, lo que tradicionalmente se relacionaba con el genotipo 129V. Estas presentaciones atípicas se han confirmado con casos de apariencia psicótica<sup>38</sup>.

A esos primeros trabajos han seguido otros varios. En los pacientes con ILF y mediante una técnica original de estudio de haplotipos flanqueantes de la mutación se pudo demostrar que todos los pacientes con la mutación D178N y cuya relación familiar se había perdido entre ellos, compartían un ancestro común<sup>39</sup>. El rastreo genealógico en los registros parroquiales<sup>40</sup> permitió también encontrar relaciones familiares hasta el siglo xvII pero no más allá, para poder documentar el probable primer caso. En otro estudio cooperativo europeo<sup>41</sup> se demostró que todos los pacientes españoles comparten el mismo haplotipo, el cual es compartido con una familia italiana de la Toscana, mientras que los casos italianos de una familia del Véneto están relacionados con los de Alemania. Esto indica que los eventos mutacionales en este codón solo han sido dos en Europa y no han ocurrido muchas mutaciones independientes como se había sugerido. Otras dos aportaciones destacadas de los neurólogos de la CAV han sido la demostración de un caso ligado a una mutación de novo en el codón 17842 y una nueva mutación (Y218N) con el fenotipo de la EGSS<sup>43</sup>. Afortunadamente no se ha detectado en la CAV ningún caso sospechoso de vECJ ni tampoco de transmisión accidental o iatrógena. Para asegurar más que no pudiera haber algún factor de transmisión oculto, se llevó a cabo un estudio de una posible agrupación geográfica o de otro tipo de los casos esporádicos y que resultó negativo<sup>44</sup>.

Tras la descripción de la ECJ asociada a PrPres parcialmente sensible a las proteasas, se describieron en la CAV dos casos muy novedosos con ese isotipo de la proteína. De un lado, un paciente con este tipo de PsPrP pero no asociado al genotipo 129VV como en los casos originales<sup>21</sup> sino a la heterocigosidad 129MV<sup>45</sup>. Además, se observó otro caso con el genotipo 129VV y la coexistencia de PrPres y PsPrP<sup>46</sup>. Estos casos extraordinarios tienen un gran interés, no solo biológico para estudiar los efectos patogénicos de esa forma atípica de PrP, sino desde el punto de vista clínico y epidemiológico, pues se presentan con cuadros clínicos que no cumplen los criterios de diagnóstico de la ECJ esporádica y pueden pasar fácilmente sin ser detectados salvo por la autopsia. Gracias también a la autopsia se pueden detectar casos con histopatología asociada a varias proteínas anómalas<sup>47</sup>, lo que plantea el problema de la contribución de cada una de ellas al cuadro clínico y la posible relación de una proteína patógena con las otras. Se ha observado un caso con inclusiones gliales de PrPres<sup>48</sup> previamente descritas en los animales y que abre nuevas perspectivas de estudio. Y por último, se ha contribuido al estudio de las alteraciones moleculares, mitocondriales y en la síntesis proteica en los cerebros de pacientes con ILF<sup>49,50</sup>.

## OTRAS PROTEÍNAS CEREBRALES ANORMALES SE PUEDEN COMPORTAR COMO PRIONES Y SER TRANSMISIBLES

En los últimos años se han acumulado pruebas de que otras proteínas como alfa-sinucleína, beta-amiloide o tau -que con una conformación anormal se convierten en fibrillas amiloides y están en la base de enfermedades como Parkinson, Alzheimer, atrofia multisistémica (AMS) o degeneraciones frontotemporales y de los ganglios basales- son capaces de inducir, por un mecanismo similar al prion PrP, el cambio conformacional en una cascada patogénica<sup>51-55</sup>. Esta transmisibilidad proteína a proteína o célula a célula está bien demostrada in vitro o experimentalmente para todas ellas y se ha acuñado para englobarlas el concepto de "propagomas" 54-55. Por el momento, la proteína que más claramente se ha comportado como un prion en su transmisibilidad experimental desde el ser humano al animal transgénico, es la alfa-sinucleína de la AMS que pasa a ser, en opinión de Prusiner, una nueva prionpatía<sup>56</sup>. Existen muchos datos de que se haya producido la transmisión hombre a hombre de dos de las proteínas antes citadas, beta-amiloide y tau. Se ha encontrado en algunos cerebros de pacientes fallecidos por ECJ iatrógena (hormonas) una acumulación inusual de proteína beta-amiloide que hace sospechar que pudiera haber sido también transmitida desde el donante, lo mismo que la PrPres<sup>57-59</sup>. En la experiencia francesa de pacientes receptores de hGH cadavérica se sospecha que también se pudo transmitir la proteína tau<sup>60</sup>. Así mismo hay casos sospechosos de que la beta-amiloide se haya transmitido en implantes durales<sup>61,62</sup> o incluso en intervenciones neuroquirúrgicas sin implantes practicadas en la infancia en pacientes que se presentan años después con hemorragias cerebrales asociadas a angiopatía amiloide<sup>63</sup>.

Queda pues abierta la posibilidad de que el concepto de prion como partícula proteica infecciosa o transmisible en la especie humana se extienda de la PrP a otras proteínas anormales, lo que exigirá extremar las medidas de precaución para evitar su transmisión accidental<sup>26</sup>.

### **TRATAMIENTO**

Las enfermedades priónicas, en general, carecen de tratamiento, aunque se han hecho ensayos con diversos productos. Solo queda el cuidado sintomático del paciente y el soporte a la familia, así como el consejo genético cuando sea oportuno.

### **AGRADECIMIENTOS**

A todos los neurólogos, neuropatólogos, epidemiólogos, genetistas, neurofisiólogos y otros profesionales del País Vasco que han contribuido con su trabajo a obtener los datos que se reflejan en este artículo.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Gadjusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med.* 1957; 257: 974-978.
- 2. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*. 1968; 161: 388-389.
- 3. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science. 1977; 197: 943-960.
- 4. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. Lancet. 2004; 363: 51-61.
- 5. Head MW. Human prion diseases: molecular, cellular and population study. Neuropathology. 2013; 33: 221-236.
- 6. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science. 1982; 216: 136-144.
- 7. Prusiner S. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 13363-83.
- 8. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet. 1996; 347:921-925.
- 9. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. Nature. 1997; 389: 448-450.
- 10. Zarranz JJ. Enfermedades priónicas o prionpatías. Neurología. 2006; 21: 395-399.
- 11. Zarranz JJ, Arteagoitia JM, Atarés B, et al. Las encefalopatías espongiformes o enfermedades por priones en el País Vasco. *Gac Med Bilbao*. 2007; 104: 64-69.
- 12. Collinge J. Molecular neurology of prion diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76: 906-919.
- 13. Parchi P, de Boni L, Saveroni D, et al. Consensus classifications of human prion diseases histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centers in Europe and USA. *Acta Neuropathol.* 2012; 124: 517-529.
- 14. Gambetti P, Kong Q, Zou W, et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. Br Med Bull. 2003; 66: 213-39.
- 15. Hill AF, Joiner S, Wadsworth J. Molecular classification of sporadic CJD. Brain. 2003; 126: 1333-46.
- 16. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, et al. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. Lancet Neurol. 2012; 11: 618-628.
- 17. Zanusso G, Monaco S, Pocchiari M, et al. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12: 325-333.
- 18. Brandel J-P, Culeux A, Grzarova K, et al. Amplification techniques and diagnosis of prion diseases. *Reve Neurol (Paris)*. 2019; 175; 458-463.
- 19. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. Lancet Neurol. 2003; 2: 167-176.

- 20. Zou W-Q, Puoti G, Xiao X, et al. Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol.* 2010; 68: 162-172.
- 21. Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. British Medical Bulletin. 2003; 66: 255-265.
- 22. Collinge J, Alpers MP. Reminiscences and reflections on kuru, personal and scientific. Phil Trans R Soc B. 2008; 363: 3613.
- 23. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet*. 2006; 367: 2068-74.
- 24. Brown P, Brandel JP, Sato T, et al. latrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. Emerg Infect Dis. 2012; 18: 901-907.
- 25. Brown P, Farrell M. A practical approach to avoiding iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) from invasive instruments. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 36: 844-848.
- 26. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, et al. Variant CJD. 18 years of research and surveillance. Prion. 2014; 8: 286-295.
- 27. Jackson GS, Burk-Rafel J, Edgeworth JA, et al. Population screening for variant Creutzfeldt-Jakob Disease using a novel blood test. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 421-428.
- 28. Seitz R, Auer F, Blümel J, et al. Impact of vCJD on blood supply. Biologicals. 2007; 35: 79-97.
- 29. Schmitz D, Dittmar K, Llorens F, et al. Hereditary prion diseases: un update. Mol Neurobiol. 2017; 54: 4138-4149.
- 30. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N Engl J Med. 1986; 315: 997-1003.
- 31. Montagna P. Fatal familial insomnia and the role of the thalamus in sleep regulation. *Handbook Clin Neurol.* 2011; 99 (3rd series): 981-996.
- 32. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*. 1992; 258: 806-808.
- 33. Mead S, Gandhi S, Beck J, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med.* 2013; 369; 1904-1914.
- 34. Zarranz JJ, Forcadas I, Gonzalez-Gorospe F. Sobre un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Gac Med Bilbao. 1976; 73: 171-175.
- 35. Zarranz JJ, Rivera-Pomar JM, Salisachs P. Kuru plaques in the brain of two patients with Creutzfeldt-Jakob disease. A common origin for the two diseases? *J Neurol Sci.* 1979; 43: 291-300.
- 36. Zarranz JJ, Digón A, Atarés B, et al. Familial prion diseases in the Basque Country (Spain). Neuroepidemiology. 2004; 24: 103-9.
- 37. Zarranz JJ, Digon A, Atarés B, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1491-1496.
- 38. Gonzalez Oliveros R, Saracibar N, Gutierrez M et al. Catatonia due to a prion familial disease. *Schizophrenia Research.* 2009; 108: 309-310.
- 39. Rodriguez-Martinez AB, Barreau C, Coupry I, et al. Ancestral origin of the prion protein gene mutation in the Basque Country. *Hum Gem.* 2005; 117: 61-69.
- 40. Rodriguez-Martinez AB, Zarranz JJ, Digón A et al. Estudio genealógico del Insomnio Familiar letal en el Pais Vasco. *Antropo.* 15; 41-47. Accesible en: www.didac.ehu.es/antropo
- 41. Rodriguez-Martinez AB, Alfonso-Sanchez MA, Peña JA, et al. Molecular evidence of founder effects of fatal familial insomnia trough SNP haplotypes around the D178N mutation. *Neurogenetics*. 2008; 2: 109-118.
- 42. Alzualde A, Moreno F, Martinez-Lage P, et al. Somatic mosaicism in a case of apparently sporadic Creutzfeldt-Jakob disease carrying a de novo D178N mutation in the PRNP gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010; 153B: 1283-1291.
- 43. Alzualde A, Indakoetxea B, Ferrer I, et al. A novel *PRNP Y218N* mutation in Gertsmann-Sträusler-Scheinker disease with neurofibrillary degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69: 789-800.
- 44. Chamosa S, Tamayo I, Arteagoitia-Axpe JM, et al. Geographical analysis of the sporadic Creutzfeldt-Jakob disease distribution in the autonomus community of the Basque Country for the period 1995-2008. *Eur Neurol.* 2014; 72: 20-25.
- 45. Rodríguez-Martínez B, Garrido JM, Zarranz JJ, et al. A novel form of human disease with a protease-sensitive prion protein and heterozygosity methionine/valine at codon 129: case report. *BMC Neurol*. 2010; 10: 99-109.
- 46. Rodriguez-Martinez AB, López de Munain A, Ferrer I, et al. Coexistence of protease sensitive and resistant prion protein in 129 VV homozygous sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2012; 10: 99-109.
- 47. Fernández-Vega I, Ruiz-Ojeda J, Juste R, et al. Coexistence of mixed phenotype Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease and argyrophilic grain disease plus histologial features of possible Alzheimer disease: a multi-protein disorder in an autopsy case. *Neuropathology.* 2015; 35: 56-63.
- 48. Fernández-Vega I, Díaz-Lucena D, Azkune Calle I, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease 129VV2 with intracellular neuronal and glial PrPres positive inclusions. A case report. *Neuropathology*. 2018; 38; 561-567.
- 49. Llorens F, Thune K, Schmitz M, et al. Identification of new molecular alterations in fatal familial insomnia. *Hum Mol Genet*. 2016; 25: 2417-2436

### Revista de la Real Academia de Medicina del País Vasco Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia Aldizkaria

- 50. Frau-Mendez MA, Fernandez-Vega I, Ansoleaga B, et al. Fatal familial insomnia: mitochondrial and protein synthesis machinery decline in the mediodorsal thalamus. *Brain Pathol.* 2016; 27; 107-108.
- 51. Castilla J, Reguena JR. Prion-like diseases: looking for their niche in the realm of infectious diseases. Virus Res. 2015; 207: 1-4.
- 52. Walker LC, Jucker M. Neurodegenerative diseases: expanding the prion concept. Annu Rev Neurosci. 2015; 38: 87-103.
- 53. Elsele Y, Duyckaerts C. Propagations of  $\alpha\beta$  pathology: hypothesis, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 5-25.
- 54. Uchihara T, Giasson BI, Paulus W. Propagation of Aβ, tau and α-synuclein pathology between experimental models and human reality: prions, propagons and propaganda. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 1-3.
- 55. Duyckaerts C, Clavaguera F, Potier M-C. The prion-like propagation hypothesis in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2019; 32: 266-271.
- 56. Prusiner S, Woeman AL, Mordes DA, et al. Evidence for α- synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: 308-317.
- 57. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al. Evidence for human transmission of amyloid-β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. 2015; 525: 247-250.
- 58. Jucker M, Walker LC. Amyloid-β pathology induced in humans. *Nature*. 2013; 501: 45-51.
- 59. Ritchie DL, Adlard P, Peden AH, et al. Amyloid-β accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. *Acta Neuropathol.* 2017; 134: 221-240.
- 60. Duyckaerts C, Sazdovich V, Ando K, et al. Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-source growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long incubation periods for the transmission of Abeta pathology. *Acta Neuropathol.* 2018; 135: 201-212.
- 61. Preusser M, Ströbel T, Gelpi E, et al. Alzheimer-type neuropathology in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 413-416.
- 62. Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, Ströbel T, et al. Dura mater is a potential source of Aβ seeds. Acta Neuropathol. 2016; 131: 911-923.
- 63. Jaunmuktane Z, Quaegebeur A, Taipa R, et al. Evidence of amyloid-β cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta Neuropathol.* 2018; 135: 671-679.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):41-50. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5007

# El papel de los murciélagos en las zoonosis y su importancia para la salud pública

The role of bats in zoonoses and their importance for public health Saguzarrek zoonosietan duten zeregina eta osasun publikorako duten garrantzia

### Francisco L. Dehesa Santisteban

Doctor en Veterinaria. Académico de Número de la Real Academia de Medicina del País Vasco / EHMEA. Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.

### Autor para la correspondencia

Francisco L. Dehesa Santisteban flpdehesa@gmail.com

#### **RESUMEN**

El papel de los murciélagos en la transmisión de algunas enfermedades víricas es ampliamente conocido, como ocurre con la rabia en algunas regiones del mundo, o con otras de aparición más reciente como el SARS y el MERS. Su hipotético papel como origen primario de la epidemia de la COVID-19 producida por el SARS-CoV-2 ha incrementado el interés de la comunidad científica, y la opinión pública en general, por estos mamíferos. En esta revisión se abordan algunos aspectos del papel de estos mamíferos en los ciclos de transmisión de las zoonosis de origen vírico más interesantes, apuntando a la necesidad de potenciar la perspectiva One Health One Medicine.

**Palabras clave:** murciélagos; zoonosis; rabia; coronavirus; One Health

### **ABSTRACT**

The role of bats in the transmission of some viral diseases is widely known, particularly rabies in some regions of the world and SARS and MERS in recent times. The hypothetical role of bats as the primary origin of the COVID-19 epidemic produced by SARS-CoV-2 has significantly increased the general interest of the scientific community and public opinion in these mammals. This paper addresses several aspects of the role of these mammals in the transmission cycles of the most interesting zoonoses with a viral origin and concludes that a One Health One Medicine approach needs to be enhanced.

**Keywords:** bats; zoonosis; rabies; coronavirus; One Health

### **LABURPENA**

Ezaguna da saguzarrek betetzen duten papera infekzio batzuen transmisioan, munduko beste toki batzuetan amorruarekin gertatzen den bezala, edota berriago diren SARS eta MERS. Saguzarren ustezko partehartzeak SARS-Cov-2ak eragindako COVID 19 epidemiaren sorreran, ugaztun hauekiko interes zientifiko eta publikoa piztu du. Hainbat zoonosi birikotan saguzarrek betetzen duten papera aztertzen da berrikusketa honetan, eta One Health One Medicine kontzeptuaren garrantzia azpimarratzen da.

**Hitz gakoak:** saguzarrak; zoonosi; amorrua; koronabirus; One Health

## INTRODUCCIÓN

La importancia de las zoonosis o enfermedades o infecciones comunes a los animales y el hombre está siendo cada vez más asumida. Es ampliamente aceptado que en torno a dos tercios de las enfermedades humanas de carácter infeccioso son de carácter zoonósico y que en el caso de las enfermedades emergentes o reemergentes este porcentaje asciende al 75%¹. Si repasamos las zoonosis emergentes desde comienzos del siglo xxI entenderemos esta afirmación. SARS, virus de la gripe aviar, virus de la gripe A o influenza porcina, MERS, COVID-2019... son mayoritariamente procesos víricos, especialmente virus ARN, como ocurre en los casos citados. Todas ellas y otras más han provocado importantes brotes en humanos, algunos de ellos de carácter epidémico. Especial atención han merecido las enfermedades producidas por coronavirus, máxime tras la aparición de la pandemia por la COVID-19 protagonizada por el coronavirus SARS-CoV-2.

Por otra parte, existen diversos factores que indican un potencial crecimiento del número de zoonosis por los cambios que se están introduciendo en el hábitat de especies animales silvestres y el progresivamente mayor contacto de los humanos con otras especies animales que, hasta ahora, mantenían de forma habitual un contacto menos estrecho con la especie humana.

Una de las características que se ha repetido en las tres enfermedades producidas por coronavirus citadas en lo que va de siglo es la posible presencia de especies de quirópteros como origen y/o reservorio de la infección. Este hecho ha aumentado notablemente el interés por estos mamíferos. Es posible que su papel potencial en la transmisión de la rabia, que se reduce a muy pocas especies de quirópteros, haya limitado un estudio más amplio de las distintas especies de estos mamíferos por parte de los biólogos generales, por lo que es necesario mejorar nuestros conocimientos acerca de su biología, ecología y evolución². Son animales que han evolucionado morfológica y fisiológicamente para ser los únicos mamíferos capaces de volar. Además de las enfermedades citadas, los murciélagos se relacionan con otros virus patógenos

como los virus Ébola, Marburgo, Hendra y Nipah<sup>3</sup>. Por otra parte, distintas especies de murciélagos han sido descritas como reservorios de virus potencialmente patógenos para los humanos y distintas especies animales, por lo que estos mamíferos son de creciente interés para la medicina humana y la medicina veterinaria<sup>4</sup>.

Los murciélagos son animales pertenecientes al orden Chiroptera y suponen algo más de la guinta parte de todas las especies de mamíferos, habiendo sido descritas más de 1100 especies, aunque otros autores dan cifras más elevadas. Se extienden por todo el planeta, excepto la Antártida y algunas islas e islotes oceánicos. Su importancia es especialmente destacable en los sistemas tropicales donde puede haber una mayor concentración de especies de quirópteros que del resto de mamíferos<sup>5</sup>. Se describen veinte familias, de las cuales la familia Vespertilionidae es la que agrupa mayor número de especies, con más de una tercera parte del total de las descritas. Otras familias solo se conocen por sus registros fósiles. Tradicionalmente, el orden Chiroptera ha sido dividido en dos subórdenes, Megachiroptera y Microchiroptera, términos que hacen referencia a su tamaño<sup>6</sup>.

Su dieta alimentaria es muy variada, dependiendo de la familia y la especie, pero, en términos generales, los murciélagos pertenecientes al suborden Microchiroptera se alimentan de pequeños mamíferos, insectos y sangre, en tanto que los del suborden Megachiroptera se alimentan de semillas, plantas, néctar y frutas. Los murciélagos desempeñan una función fundamental en el equilibrio de los ecosistemas de los que formen parte. En función de su régimen alimenticio resultan fundamentales para la polinización de las plantas y la dispersión de las semillas, especialmente en hábitats tropicales<sup>7</sup>, o para el control de las poblaciones de mosquitos y otros insectos, considerándose que cada murciélago insectívoro puede consumir entre el 30 y el 100% de su peso en insectos cada noche<sup>8</sup>. Pese a los abundantes estudios realizados sobre estos aspectos, es necesario conocer con mayor profundidad el comportamiento de estos animales en relación con sus acciones beneficiosas para la agricultura y el medio ambiente.

Distintas reglamentaciones internacionales, europeas, estatales y autonómicas se ocupan de la presencia de varias especies de quirópteros en los catálogos de especies amenazadas, en situación de vulnerabilidad o en peligro de extinción. De las 35 especies de quirópteros descritas en España, frente a 52 que se considera habitan el continente europeo, varias de ellas aparecen en el catálogo como vulnerables y el Myotis capaccinii, murciélago patudo, aparece como en peligro de extinción9. En lo que al País Vasco se refiere, dos especies de murciélago aparecen catalogadas como en peligro de extinción: Myotis bechsteinii, murciélago de Bechstein y Rhinolophus euryale, murciélago mediterráneo de herradura<sup>10</sup>. Carlos Galán, de la Sociedad de Ciencias Aranzadi, estableció un catálogo de 22 especies de quirópteros para el País Vasco<sup>11</sup>, perteneciendo siete de ellas al género Myotis (Figura 1).

Además de su capacidad para el vuelo, los murciélagos mantienen otras características biológicas importantes, como la hibernación ante temperaturas bajas o su longevidad. Se estima que pueden vivir una media de tres veces más que los mamíferos no voladores de su mismo peso corporal. Animales de vida nocturna, han desarrollado un mecanismo de orientación en vuelo, la ecolocación.

Los murciélagos recorren importantes distancias diarias en búsqueda de alimentos y algunas especies realizan largos viajes migratorios. Algunas especies viven en colonias formadas por millones de animales, con concentraciones elevadísimas de individuos por metro cuadrado, lo que implica excelentes condiciones para la transmisión vírica en tales poblaciones. El efecto de tales infecciones y su patogenicidad para los propios murciélagos y sus poblaciones no está suficientemente aclarado.

### MURCIÉLAGOS E INMUNIDAD

Los murciélagos son reservorios de numerosos virus patógenos para el hombre y otras especies animales¹². Más de 200 virus han sido aislados de los murciélagos y esta cifra puede ser notablemente inferior a la que se presenta en la naturaleza². La presencia de virus infectando a los murciélagos no implica necesariamente que estos mamíferos sean el origen de esa enfermedad en el hombre en todos los casos que sufren la infección, aunque se ha comprobado que sí es el caso en varias enfermedades víricas. Otros autores han comparado el potencial como reservorio del orden de los quirópteros con el orden de los roedores, resultando que los quirópteros alojan un mayor número de agentes víricos zoonósicos por especie que los roedores¹³.

Una característica peculiar que diferencia a los murciélagos de otros mamíferos es su capacidad para resistir las infecciones víricas sin sufrir la enfermedad ni mostrar signos de la misma. Esta circunstancia se repite incluso en los periodos vitales en los que los murciélagos están sufriendo la hibernación. Es bien sabido que si se somete a los murciélagos a temperatura de hibernación, su proceso de producción de anticuerpos se ralentiza, o desaparece, pero repuestos a su temperatura corporal propia de la actividad normal, se recupera la síntesis de anticuerpos<sup>14</sup>. Este hecho, bien conocido para el virus de la rabia, puede repetirse en otras infecciones víricas, explicando que los murciélagos puedan actuar como reservorios de numerosas especies de virus. Pese a esta característica general, hay diferencias importantes entre distintas especies de murciélagos en la respuesta inmunitaria ante determinadas infecciones.



Figura 1. Ejemplar de un murciélago del género Myotis, hallado en el Valle de Carranza (fotografía de Miguel Sabino).

No ha habido suficientes estudios para explicar el diferente comportamiento de los murciélagos ante las infecciones víricas en comparación con otros mamíferos. Se estima que puede deberse a los diferentes procesos evolutivos sufridos por los murciélagos, procesos tan diferentes que les permitieron adaptarse al vuelo, hecho único entre los mamíferos. En consecuencia, pueden existir notables diferencias en su inmunidad innata y adquirida en comparación con los roedores y los primates, órdenes que han sido ampliamente estudiados a este respecto¹². Algunos estudios apuntan a que la respuesta inmunitaria de los murciélagos tiene importantes similitudes con el resto de los mamíferos, pero también notables diferencias. Resulta necesario ampliar el conocimiento sobre la síntesis de anticuerpos, síntesis de citocinas, proliferación linfocitaria, etc.⁴

También se ha observado que los murciélagos no presentan una reacción inflamatoria tan intensa como medio de defensa ante las infecciones víricas, como normalmente ocurre en el resto de los mamíferos<sup>15</sup>.

# Enfermedades humanas relacionadas con los murciélagos

Como hemos citado, los murciélagos pueden transmitir a los humanos y otras especies animales virus productores de zoonosis, algunas de gran importancia sanitaria. Esa transmisión puede realizarse de forma directa, pero en muchas ocasiones el murciélago es simplemente el origen primario de la infección, no participando necesariamente en la cadena de transmisión posterior. En los pocos ejemplos que aportamos a continuación, se pueden observar los distintos aspectos del protagonismo de estos animales en relación con los humanos y otras especies animales.

#### Rabia

La rabia es, posiblemente, la enfermedad infecciosa conocida más antigua. Referencias compatibles con esta enfermedad pueden encontrarse en tratados de la antigüedad, como ocurre en el Código de Hammurabi, donde se describen los castigos previstos para los dueños de perros que causaren heridas mortales por su mordedura<sup>16</sup>. Algunas deidades hindúes y babilonias que se relacionaban con la muerte y la medicina eran representadas con un perro a sus pies, y médicos griegos y romanos hicieron una descripción de la enfermedad en perros y humanos. Durante la Edad Media, numerosas normas hacían referencia al control de los perros presumiblemente afectados por la rabia<sup>17</sup>. Tras numerosas comunicaciones sobre la rabia por parte de científicos europeos en el siglo xix, el desarrollo de la vacuna por parte de Louis Pasteur, convirtió este hecho en uno de los mayores avances científicos de la humanidad.

En cuanto a los murciélagos, las civilizaciones inca y maya consideraban a los quirópteros hematófagos como deidades, lo que denota su relación con la enfermedad, incluida posiblemente la rabia. Con la llegada de los españoles se constató la muerte por rabia de animales herbívoros como caballos, vacas y otros rumiantes, aunque el primer informe impreso que relacionó la rabia con los murciélagos no apareció hasta 1756, escrito por Guilherme Piso, médico holandés que realizó un viaje a Brasil<sup>18</sup>. Ya en el siglo xx, Antonio Carini, médico bacteriólogo italiano y director del Instituto Pasteur de Sao Paulo, estableció la relación entre la enfermedad en los herbívoros con el virus rábico y su transmisión por los murciélagos hematófagos². Por otra parte, solo un pequeño número de especies y subespecies son capaces de transmitir el virus rábico de forma habitual. Las especies implicadas son Diphylla ecaudata, Diaemus youngi y Desmodus rotundus. En Latinoamérica y los Estados Unidos, los casos de rabia humana transmitidos por especies silvestres, entre ellas los murciélagos vampiros, superan a los vinculados a la rabia urbana con el perro como principal vector del virus<sup>19</sup>. Sin embargo, el total de muertes con murciélagos vampiros implicados en los brotes es muy poco relevante en el conjunto de muertes por rabia en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el total de muertes alcanza las 60000 personas al año y que el 95% de estas muertes se deben todavía a mordeduras de perros portadores del virus rábico.

Se han establecido varios serotipos del virus rábico, de distintas implicaciones epidemiológicas y ecológicas<sup>20</sup>. El virus rábico pertenece al género *Lyssavirus*, familia *Rhabdoviridae*. El género *Lyssavirus* se subdivide en varios serotipos y un número creciente de especies, que comprende las 14 oficialmente reconocidas y otras en espera de serlo<sup>21</sup>. En la Tabla 1 se recogen las 14 reconocidas oficialmente.

Además, cabe citar el *Lleida bat lyssavirus* (LLEBV), descrito en España, aislado del *Miniopterus schreibersii,*<sup>23</sup> así como al *Gannoruwa bat lyssavirus* (GBLV), aislado en Sri Lanka en el quiróptero frugívoro *Pteropus medius*. Todas estas especies han sido aisladas de murciélagos salvo el virus MOK y el virus IKOV<sup>24</sup>.

En distintas regiones del mundo se desarrollan programas de control antirrábico, especialmente dirigidos al control de la rabia urbana. En las regiones que han desarrollado con éxito esa estrategia, la rabia se encuentra actualmente más asociada a la vida silvestre que a la fauna doméstica.

### Virus Hendra

El virus Hendra fue denominado así por haber sido el agente causal de un brote infeccioso que afectó inicialmente a caballos y humanos en 1994 en Hendra, localidad de la ciudad australiana de Brisbane en el estado de Queensland. El brote se inició en un caballo que murió tras sufrir un cuadro con sintomatología respiratoria. En fechas posteriores, cuadros similares fueron descritos

Virus	Observaciones	Quirópteros implicados*
Virus de la rabia (RABV)**	Produce la mayoría de los casos de rabia en el hombre y mamíferos domésticos; se presenta en la rabia urbana y selvática; en América algunos quirópteros participan en su transmisión, especialmente a animales domésticos	Diphylla ecaudata, Diaemus youngi y Desmodus rotundus
Lagos virus bat	Aislado en quirópteros frugívoros de países centroafricanos y sudafricanos	Eidolon helvum, E. dupreanum, Epomophorus wahlbergi, Rousettus aegyptiacus
Virus Duvenhage (DUV)**	Aislado en Sudáfrica en humanos y quirópteros insectívoros	Miniopterus schreibersii
European bat lyssaviruses (EBLV) tipos 1 y 2 Implicados en casos humanos**	Aislados de murciélagos insectívoros en numerosos países europeos; consideración de enfermedad emergente <sup>22</sup>	Eptesicus serotinus, Eptesicus spp., Myotis daubentonii y M. dasycneme
Australian bat lyssavirus (ABLV)**	Australia; implicados quirópteros frugívoros	Pteropus alecto y otras especies del género Pteropus (zorros voladores)
Arava lyssavirus	Aislado en Asia Central	Myotis blythii
Khujand virus (KHUV)	Aislados en regiones caucásicas y Asia Central	Myotis mystacinus
West Caucasian bat virus (WCBV)		Miniopterus schreibersii
Irkut virus (IRKV)**	Aislado en Rusia, China y Asia Central	Murina leucogaster
Shimoni bat virus (SHIBV)	Aislado en África (Kenia)	Hipposideros commersoni
Bokeloh virus	Alemania	Myotis nattereri
Virus <i>Mokola</i> (MOK)	Aislado de musarañas africanas, del hombre, gatos y un perro en países centroafricanos	No descrito
Virus Ikoma (IKOV)	Aislado de una civeta en África (Civettictis civetta)	No descrito

**Tabla 1.** Virus del género Lyssavirus, familia Rhabdoviridae, patógenos o potencialmente patógenos para los humanos presentes en poblaciones de quirópteros.

en varios caballos de distintos establos de aquella área, algunos de los cuales murieron. Dos personas que habían estado en contacto con los animales enfermos sufrieron una sintomatología similar a la observada en los équidos y uno de ellos, un entrenador, falleció.

La enfermedad fue producida por un virus de la familia *Paramyxoviridae* del género *Henipavirus*. Estos virus se aislaron en murciélagos del género *Pteropus*, comprendiendo varias especies de murciélagos frugívoros comprendidas en el término zorros voladores, como *P. poliocephalus*, *P. alecto*, *P. conspicillatus* y *P. scapulatus*. Se encontró que más de un quinto de los individuos de estas especies en aquella región australiana contenían anticuerpos contra henipavirus. A partir de aquel primer brote, han sido descritos más brotes, implicando a un escaso

<sup>\*</sup>Algunos virus pueden haberse aislado en mayor número de especies de las aquí indicadas.

<sup>\*\*</sup>Se han descrito infecciones en humanos.

número de animales y un menor número de personas². Todo parece indicar que, en el caso del virus Hendra, la infección en los humanos se produce por contacto con los animales domésticos enfermos o sus tejidos o líquidos corporales y que se puede descartar la mordedura directa de los murciélagos, así como el contagio persona-persona. No obstante, queda mucho por conocer acerca de las dinámicas de infección y permanencia de la misma en los murciélagos por el virus Hendra.

#### El virus Nipah

El virus Nipah pertenece, como el virus Hendra, al género Henipavirus y su infección fue descrita por primera vez en 1998 en la península de Malasia, por haber sido el agente causal de un brote zoonósico que afectó fundamentalmente a cerdos y a humanos con un elevado índice de mortalidad en humanos. Se estimó que la enfermedad porcina había estado presente con anterioridad, pero que no se había diagnosticado porque, pese a su elevada contagiosidad, su reducida tasa de mortalidad entre los cerdos no hizo pensar en una nueva enfermedad. El porcentaje de cerdos asintomáticos o con infecciones subclínicas fue muy elevado y ello facilitó que el tráfico e intercambio de animales entre diferentes granjas y comarcas fuera la causa principal de la expansión del brote. El brote produjo 105 fallecimientos de humanos y se sacrificaron más de un millón de cerdos para cortar las posibles cadenas de transmisión<sup>25</sup>. La enfermedad se presentó también en Singapur y más tarde en Bangladesh, aunque en este caso con una variante del virus distinta a la encontrada en Malasia.

El papel de reservorio en el caso del virus Nipah también corresponde a murciélagos frugívoros de los denominados zorros voladores. El *Pteropus hypomelanus* y otras especies del mismo género, incluido el *Pteropus giganteus* en el subcontinente indio, presentaron anticuerpos contra el virus Nipah². En el caso del virus Nipah, la infección se puede producir tanto directamente por el murciélago, como por el consumo de frutas parcialmente comidas o contaminadas por los murciélagos que sufren la infección. En Bangladesh se ha descrito la infección por consumo de savia de palmeras datileras, presumiblemente contaminadas. Por otra parte, de la misma forma que se produce la transmisión horizontal entre los cerdos, lo mismo podría ocurrir entre los humanos, hecho que al parecer se ha observado en los brotes de Bangladesh.

Tanto en el caso del virus Nipah como en el virus Hendra, la enfermedad puede afectar a los animales de compañía, sin que parezca que tengan un papel determinante en la transmisión de la enfermedad a los humanos². En las zonas afectadas por estos procesos se han producido cambios en la agricultura de la zona que posibilitan un mayor contacto de los animales silvestres con los domésticos y los humanos.

Cabe citar que ha sido descrito otro virus perteneciente al género *Henipavirus*, virus Cedar, que ha sido aislado de distintas especies de murciélagos del género *Pteropus* y se ha replicado en animales de laboratorio, sin que se conozca más acerca de su posible afectación a mamíferos no voladores<sup>26</sup>.

Existen otras enfermedades infecciosas producidas por otros paramixovirus que pueden aislarse de distintas especies de murciélagos que actuarían como portadores o reservorios. Tal es el caso de los virus Menangle y Tioman, que ocasionan enfermedades mortales en los lechones neonatos. Se trata de virus pertenecientes al género *Rubulavirus*. Los murciélagos del género *Pteropus* y otros géneros de zorros voladores presentan anticuerpos frente a estos virus. El virus Meangle puede provocar enfermedad en los humanos.

### Virus de Ébola y otros filovirus (Filoviridae)

Los filovirus se caracterizan por producir fiebres hemorrágicas graves en los humanos y los primates no humanos. Estos virus son el virus Ébola y el virus Marburgo, ambos pertenecientes al género *Marburgvirus*. Un nuevo filovirus denominado virus Lloviu fue aislado en 2002, durante la investigación de una elevada mortandad de murciélagos *Miniopterus schreibersii* en la cueva de Lloviu en Asturias (España), siendo el único filovirus europeo no importado de zonas endémicas de África. Constituye la única especie del género *Cuevavirus*<sup>2</sup>.

La enfermedad de Marburgo fue descrita por primera vez en el verano de 1967 en trabajadores de un laboratorio en Croacia y en Alemania, en la ciudad de Marburgo, de donde tomó el nombre la enfermedad. En aquel primer brote estuvo implicado un primate de la especie Chlorocebus sabaeus, mono verde. Durante varias décadas se comunicaron nuevos casos de enfermedad en humanos y en 1999 Swanepoel y su equipo aislaron el virus en Rousettus aegyptiacus, murciélago egipcio de la fruta, murciélago de herradura Rhinolophus eloquens, de hábitos insectívoros, ambos de la familia Rhinolophidae y el murciélago mayor de los dedos grandes Miniopterus inflatus, pequeño murciélago carnívoro de la familia Vespertilionidae, presente en los bosques selváticos centroafricanos. La transmisión inicial a partir de los murciélagos, puede producirse a posteriori persona a persona, bien por contacto directo o bien por contacto con los distintos fluidos corporales de los afectados o superficies o ropas y utensilios contaminados por tales fluidos.

El virus Ébola ha ocasionado numerosos y graves brotes de fiebres hemorrágicas en distintos países centroafricanos a partir de 1976. La enfermedad fue primero descrita en Zaire, antigua República Democrática del Congo; posteriormente, nuevos brotes fueron declarados en humanos en Sudán y en primates, tanto en un grupo de macacos cangrejeros que habían sido importados en Estados Unidos desde Filipinas, *Macaca fascicularis*, como en chimpancés de Costa de Marfil, *Pan troglodytes verus*. Virus de estos tipos o similares han sido relacionados con otros brotes del virus Ébola, incluido el sufrido en Liberia y otros países del África Occidental en los años 2014-2016.\*

Por otra parte, estos filovirus han sido aislados de distintas especies de quirópteros en distintos lugares de África, donde los murciélagos forman o pueden formar parte de la dieta de humanos y primates. Este hecho permite especular con que el contacto o consumo de murciélagos u otros animales o frutos contaminados con virus Ébola podría constituir un evento zoonósico que dé origen a una infección en humanos y al inicio de un brote por la transmisión persona-persona.

Distintas especies de quirópteros han sido identificadas como portadoras de los virus Ébola implicados en los distintos brotes, pero todo parece indicar que las de mayor prevalencia son las especies frugívoras *Hypsignathus monstrosus, Epomops franqueti, Myonycteris torquata, Mops condylurus, Micropteropus pusillus y Rousettus aegyptiacus.* Además, también pueden verse implicadas otras especies de quirópteros en distintas localizaciones geográficas.

### Coronavirus: del desinterés a la pandemia

Los coronavirus son un conjunto de virus ARN que pertenecen al orden *Nidovirinae*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*. Son causantes de enfermedades en distintas especies animales y en el hombre. En los animales son conocidas desde los años treinta del siglo xx y algunas de sus especies son agentes del catarro común en los humanos. Se denominan coronavirus porque su imagen al microscopio electrónico recuerda a una corona. Se consideran cuatro géneros: *Alfa-, Beta-, Gamma- y Delta-coronavirus*. Buena parte de los coronavirus implicados en enfermedades animales y humanas, o virus muy similares genéticamente, pueden aislarse en murciélagos de distintas especies.

Desde un punto de vista zoonósico, los coronavirus que producían enfermedades en los animales domésticos no tenían interés, por no haberse detectado en los humanos. Por otra parte, los cuatro coronavirus humanos HCoV (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1) implicados en el catarro común no producen cuadros clínicos preocupantes, por lo que los coronavirus no ofrecieron excesivo interés epidemiológico hasta principios del siglo xxi<sup>27</sup>.

A finales del año 2002 se declaró un brote de una nueva enfermedad en la provincia de Guangdong en China, próxima a la ciudad de Hong Kong, brote que fue comunicado en febrero de 2003. La enfermedad cursaba como una neumonía atípica y fue denominada síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por las siglas en inglés de severe acute respiratory syndrome). La enfermedad estaba producida por un Betacoronavirus denominado SARS-CoV y produjo miles de casos y más de 800 personas muertas en varios países del mundo, la mayoría de ellos en China y otros países de Extremo Oriente. La investigación epidemiológica concluyó que el origen de la enfermedad recaía en el consumo de civeta del Himalaya, Paguma larvata, comercializada en los mercados húmedos tradicionales chinos. Investigaciones ulteriores establecieron la presencia de Betacoronavirus SARS-CoV en distintas especies de murciélagos de la región, destacando los del género Rhinolophus, R. macrotis, entre ellos<sup>25</sup>. Como ocurre con otras enfermedades víricas de carácter zoonósico, en el SARS, tras un episodio zoonósico en el que intervino posiblemente el hospedador intermediario, la celeridad de la transmisión directa de la infección persona-persona constituyó el mayor riesgo para su expansión descontrolada. Las duras medidas adoptadas en el control de la infección y la intervención de las autoridades sanitarias nacionales e internacionales permitieron el control del SARS en 2004.

En 2012 se produjo un brote de coronavirosis en Arabia Saudí, con varias personas afectadas de un cuadro respiratorio agudo. La sintomatología va desde su ausencia o levedad de los síntomas, a un cuadro respiratorio grave, que causa la muerte en torno al 35% de los casos. La mortalidad resulta superior en varones de más de 60 años que sufren de diabetes, con insuficiencia renal y neumopatía crónica<sup>28</sup>. Se identificó la presencia del coronavirus MERS-CoV como causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (Middle East respiratory syndrome). Entre 2012 y 2018 se comunicaron más de 2200 casos en más de veinticinco países de Oriente Medio, Asia y, de forma muy ocasional, en Estados Unidos de América y algunos países de Europa y África, con casos importados de Oriente Medio. El número de fallecidos en este periodo ascendió a casi 800 personas. La infección se considera endémica en las poblaciones de dromedarios en Oriente Medio y otros países de Asia y norte de África. La infección en los dromedarios puede haber sido endémica durante décadas anteriores a la descripción del primer brote de MERS. No se ha aislado el virus en otros animales domésticos en las

<sup>\*</sup> En función de las zonas geográficas donde se aisló el virus, se dio nombre a los distintos tipos reconocidos de virus Ébola: Bundibugyo ebolavirus (BDBV) en la región de Uganda; Zaire ebolavirus (EBOV); Reston ebolavirus (RESTV) en Pensilvania, Estados Unidos; Sudan ebolavirus (SUDV) y Tai Forest ebolavirus (TAFV) en Costa de Marfil.

áreas donde la presencia del MERS-CoV es endémica. Sin embargo, ha sido aislado en el murciélago de las tumbas, *Taphozous perforatus*. Otras especies de murciélagos han sido consideradas como portadoras o reservorios de distintos coronavirus<sup>29</sup>.

El consumo de alimentos de animales infectados puede suponer un riesgo, pero nunca si se adoptan las medidas de tratamiento térmico necesarias para la destrucción del virus, así como otras medidas higiénicas extremas. Se ha documentado la transmisión persona-persona, pero también se notifican casos que tienen que ver claramente con el carácter zoonósico de la enfermedad. Algunos casos de transmisión persona-persona tienen que ver con el cuidado de las personas infectadas y probablemente por no haberse adoptado medidas higiénicas básicas como una adecuada ventilación de las habitaciones y otras precauciones de tipo higiénico<sup>28</sup>.

En diciembre de 2019 las autoridades chinas transmitieron a la oficina regional de la OMS la existencia, en la provincia china de Wuhan, de una posible nueva enfermedad que cursaba como una infección vírica de las vías respiratorias altas con gran poder de contagio y una elevada patogenicidad, especialmente en las personas mayores de 60 años. Las medidas adoptadas por las autoridades chinas no permitieron frenar la expansión del brote, que se ha convertido en la pandemia más mortífera conocida por Occidente desde la denominada gripe española de los años 1918 y 1919. El agente causal fue identificado como un coronavirus, de gran similitud con el SARS-CoV y fue denominado como SARS-CoV-2, en tanto que la enfermedad fue nominada como COVID-19.

Desde un primer momento se sospechó que el origen del nuevo coronavirus podría situarse en algún animal, posiblemente silvestre, comercializado en uno de los denominados mercados húmedos. Varios animales fueron considerados como hipotéticos hospedadores intermediarios del virus mortal, sin que se haya logrado establecer con seguridad el origen de la infección. De hecho, la Organización Mundial de la Salud ha puesto en marcha un estudio para establecer tal origen. En ese contexto será necesario establecer el papel de los murciélagos en dicho origen pues, como hemos recogido, estos animales tienen una gran afinidad por los coronavirus. En concreto, se ha relacionado el murciélago de herradura del género Rhinolophus,30 como el origen más probable del virus SARS-CoV-2, aunque todavía no se podrá afirmar con seguridad hasta conocer mayor número de estudios. Ni siquiera se descarta que se hubiera podido iniciar el brote sin la necesidad de un hospedador intermediario<sup>31</sup>.

La pandemia ha provocado una intensa reacción de la comunidad científica, la industria farmacéutica y los estados afectados y las organizaciones internacionales, fomentando el desarrollo y comercialización de vacunas que permitan establecer una estrategia de lucha activa contra esta pandemia.

Cabe destacar que varias especies de animales domésticos y silvestres son sensibles a este virus, lo que le da una dimensión sanitaria de mayor magnitud. Se ha demostrado que los felinos y los mustélidos son muy sensibles al virus, habiéndose producido una gran cantidad de contagios en granjas de visones americanos (Neovison vison) de todo el mundo, lo que ha obligado a poner en marcha estrategias de stamping out con el sacrificio de millones de animales. En cuanto a los perros, aunque ha habido aislamiento del virus en estos animales contagiados por humanos, no parece que la infección de tales animales pueda suponer un grave problema de salud pública.

### CONCLUSIONES

Está acreditado que los murciélagos pueden albergar un importante número de virus, muchos de los cuales son potencialmente patógenos para otras especies animales o para los humanos.

Los murciélagos tienen un comportamiento inmunológico diferente al resto de los mamíferos, por lo que pueden sobrevivir a las infecciones de virus patógenos, lo que facilita su papel como reservorio de los mismos.

Algunas de las enfermedades provocadas por virus en las que están implicadas los murciélagos se han producido en contextos de importantes modificaciones medioambientales en relación con la vida silvestre.

El respeto a la naturaleza y las medidas higiénicas de carácter general constituyen algunas de las claves de prevención general en el abordaje de las zoonosis producidas por virus.

La importancia de las relaciones de las especies silvestres con los animales domésticos y los humanos demanda una concepción de la salud que contemple la complejidad de las enfermedades infecciosas tal y como se establece en la estrategia One Health, One Medicine.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001 Jul 29; 356(1411): 983-9. 2001. doi: 10.1098/rstb.2001.0888
- 2. Moratelli R, Calisher CH. Bats and zoonotic viruses: can we confidently link bats with emerging deadly viruses? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015; 110(1): 1-22. doi: 10.1590/0074-02760150048
- 3. Aguilar Setién A, Arechiga Ceballos N. Los murciélagos: ¿héroes o villanos? Ciencia. Abril-junio 2011; 62(2); 76-83.
- 4. Ranjan K, Prasad M, Prasad G. Bats: carriers of zoonotic viral and emerging infectious diseases. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*. 2016; 4(3S): 291-306. doi: 10.18006/2016.4(3S).291.306
- 5. Simmons NB, Voss R. The mammals of Paracou, French Guiana: a neotropical lowland rainforest fauna, part 1, bats. *B Am Mus Nat Hist.* 1998: 237: 1-219. Disponible en: http://hdl.handle.net/2246/386
- 6. Mancina C. Introducción a los murciélagos. En: Rafael Borroto-Páez, Carlos A. Mancina. (eds.) *Mamíferos en Cuba* (pp. 123-133). Vaasa, Finlandia: UPC Print; 2011.
- 7. Sritongchuay T, Hughes AC, Bumrungsri S. The role of bats in pollination networks is influenced by landscape structure. *Global Ecology and Conservation*. October 2019; 20. doi: 10.1016/j.gecco.2019.e00702
- 8. Kolkert H, Andrew R, Smith R, Rader R, Reid N. Insectivorous bats selectively source moths and eat mostly pest insects on dryland and irrigated cotton farms. *Ecology and Evolution*. 2020; 10: 371-388. 2020. doi: 10.1002/ece3.5901
- 9. Ministerio para la Transición Ecológica y el Reto Demográfico. Situación actual del Listado de Especies Silvestres en Régimen de Protección Especial y Catálogo Español de Especies Amenazadas [Internet]. Miteco.gob.es. 2021 [Consultado el 1 de octubre de 2021]. Recuperado de: https://www.miteco.gob.es/es/biodiversidad/temas/conservacion-de-especies/especies-proteccion-especial/ce-proteccion-listado-situacion.aspx
- 10. Gobierno Vasco. Departamento de Medio Ambiente, Planificación Territorial, Agricultura y Pesca. Orden de 10 de enero de 2011, de la Consejera de Medio Ambiente, Planificación Territorial, Agricultura y Pesca, por la que se modifica el Catálogo Vasco de Especies Amenazadas de la Fauna y Flora Silvestre y Marina, y se aprueba el texto único. Boletín Oficial del País Vasco; 2011. Recuperado de: https://www.euskadi.eus/y22-bopv/es/p43aBOPVWebWar/VerParalelo.do?cd2011000937
- 11. Galán C. Fauna de Quirópteros del País Vasco. *MUNIBE (Ciencias Naturales Natur Zientziak)*. 1997; 49: 77-100. San Sebastián: Sociedad de Ciencias Aranzadi.
- 12. Calisher CH, Childs JE, Field HE, Holmes KV, Schountz T. Bats: important reservoir hosts of emerging viruses. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(3): 531-545. 2006. doi: 10.1128/CMR.00017-06
- 13. Luis A, Hayman D, O'Shea T, Cryan P, Gilbert A, Pulliam J, Webb C. A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: Are bats special? *Proceedings: Biological Sciences.* 2013; 280(1756): 1-9. Consultado el 30 de diciembre de 2020. doi: 10.1098/rspb.2012.2753
- 14. Tizard IR. *Introducción a la Inmunología Veterinaria*. Elsevier España; 2009. Consultado el 12 de diciembre de 2020. Recuperado de: http://evolve.elsevier.com
- 15. Schountz T, Baker ML, Butler J, Munster V. Immunological Control of Viral Infections in Bats and the Emergence of Viruses Highly Pathogenic to Humans. *Frontiers in Immunology.* 2017; 8: 1098. doi: 10.3389/fimmu.2017.01098
- 16. Vives Vallés MA, Mañé Seró MC. El inicio de la Medicina Animal. Del Neolítico a la cultura grecorromana (pp. 81-82). Cáceres: Universidad de Extremadura; 2018.
- 17. Tarantola A. Four Thousand Years of Concepts Relating to Rabies in Animals and Humans, Its Prevention and Its Cure. *Tropical medicine and infectious disease*. 2017; 2(2): 5. doi: 10.3390/tropicalmed2020005
- 18. Villa Rodríguez, B. Biología de los murciélagos hematófagos. En Ciencia Veterinaria Vol. I. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 1976. Consultado el 30 de diciembre de 2020. Recuperado de https://fmvz.unam.mx/fmvz/cienciavet/revistas/CVvol1/CV1v1cO4.pdf
- 19. Schneider MC, Romijn PC, Uieda W, Tamayo H, da Silva DF, Belotto A, da Silva JB, Leanes LF. Rabies transmitted by vampire bats to humans: An emerging zoonotic disease in Latin America? *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 25(3): 260-9. doi: 10.1590/s1020-49892009000300010
- 20. Acha PN, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. Tercera edición. Volumen II. (pp. 351-378). Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2003.
- 21. Gunawardena PS, Marston DA, Ellis RJ, et al. Lyssavirus in Indian Flying Foxes, Sri Lanka. *Emerging Infectious Diseases*. 2016; 22(8): 1456-1459. doi: 10.3201/eid2208.151986
- 22. Fooks A, Brookes S, Johnson N, Mc Elhinney L, Hutson, A. European bat lyssaviruses: An emerging zoonosis. *Epidemiology and Infection*, 2003: 131(3): 1029-1039. doi: 10.1017/S0950268803001481
- 23. Ceballos N, Morón S, Berciano JM, Nicolás O, López C, Juste J, Echevarría JE. Novel Lyssavirus in Bat, Spain. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19(5): 793-795. doi: 10.3201/eid1905.121071

- 24. Mc Elhinney LM, Marston DA, Wise EL, Freuling CM, Bourhy H, Zanoni R, Moldal T, Kooi EA, Neubauer-Juric A, Nokireki T, Müller T, Fooks AR. Molecular Epidemiology and Evolution of European Bat Lyssavirus 2. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 156. doi: 10.3390/ijms19010156.
- 25. Food and Agriculture Organisation of the United Nations. Investigating the role of bats in emerging zoonoses: Balancing ecology, conservation and public health interests (pp. 64-123). Editado por SH Newman, HE Field, CE de Jong y JH Epstein. FAO Animal Production and Health Manual No. 12. Rome; 2011.
- 26. Marsh GA, de Jong C, Barr JA, et al. Cedar virus: a novel Henipavirus isolated from Australian bats. *PLoS Pathog.* 2012; 8(8): 1-11. doi: 10.1371/journal.ppat.1002836
- 27. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections More Than Just the Common Cold. *JAMA Published Online*. January 23 2020. doi: 10.1001/jama.2020.0757 2020.
- 28. World Health Organisation. MERS-CoV. Global Summary and Assessment of Risk. August 2018 (WHO/MERS/RA/August18). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018.
- 29. Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virol J.* 2016; 13: 87. doi: 10.1186/s12985-016-0544-0
- 30. Yuan Shu, Jiang Si-Cong, Li Zi-Lin. Analysis of Possible Intermediate Hosts of the New Coronavirus SARS-CoV-2. Frontiers in Veterinary Science. June 2020. doi: 10.3389/fvets.2020.00379
- 31. Talha Burki. The origin of SARS-CoV-2. The Lancet Infectious Diseases. 2020; 20(9): 1018-1019. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30641-1

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):51-57. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5008

# El aprender a aprender en nuestras manos

# **Learning to learn in our hands**

# Ikasten ikastea gure eskuetan

### Jesús Fernando Escanero Marcén

Catedrático Emérito de la Universidad de Zaragoza. Académico Correspondiente de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.

#### Autor para la correspondencia

Jesús Fernando Escanero Marcén escanero@unizar.es

### **RESUMEN**

El aprender a aprender es una de las competencias clave de la Unión Europea (UE) que recomienda adquirir a los ciudadanos para adecuarse y triunfar en la sociedad actual. Es, por tanto, una de las competencias transversales de la universidad. En este trabajo se recomienda para su implementación trabajar por separado con sus componentes: estilos de aprendizaje, estrategias cognitivas y metacognitivas y autorregulación del aprendizaje. En una primera etapa se exploran los niveles de los alumnos en cada una de ellas, para determinar los puntos en que presentan las mayores deficiencias. Tras su reconocimiento, se procede a la mejora utilizando la introducción de los puntos débiles, corregidos o implantados, en las tareas que realizar cada día y su seguimiento hasta que quedan establecidos como parte de la rutina diaria. El control y seguimiento debe realizarse a través de la acción tutorial.

Palabras clave: aprender a aprender; estilos; estrategias metacognitivas y cognitivas; autorregulación; competencias transversales

#### **ABSTRACT**

Learning to learn is one of the key competences of the European Union (EU) which it recommends citizens to acquire in order to adapt and succeed in today's society. Hence, it is one of the transversal competences of the University. This paper recommends its implementation in order to work separately with its components: learning styles, cognitive and metacognitive strategies and self-regulated learning. In the first stage, the students' levels in each component are explored to determine the points where the students have the most deficiencies. After their identification, plans for improvement are carried out using the introduction of these corrected or implemented weak points in the tasks to be carried out each day and their monitoring until they are established as part of the daily routine. The control and monitoring must be carried out through tutorial action.

**Keywords:** learning to learn styles; metacognitive and cognitive strategies; selfregulation; cross-sectional competences

### **LABURPENA**

Ikasten ikastea gaur egungo gizartean egokitu eta arrakasta izan dezaten herritarrak eskuratzea gomendatzen duen EBko funtsezko gaitasunetako bat da. Unibertsitatearen zeharkako konpetentzietako bat da, beraz. Lan honetan, bere ezarpenerako osagaiekin bereizita lan egitea gomendatzen da: ikasteko estiloak, estrategia kognitiboak eta metakognitiboak eta ikaskuntzaren autoerregulazioa. Lehenengo etapa batean, osagai bakoitzeko ikasleen mailak aztertzen dira, ikasleek gabezia handienak dituzten puntuak zehazteko. Aitortu ondoren, hobekuntza puntu ahulak sartuz, zuzendu edo txertatuta, egunero egin beharreko zereginetan eta horien jarraipena egiten da eguneroko errutinaren zati gisa ezarri arte. Kontrola eta jarraipena tutoretza ekintzaren bidez burutu behar da.

Hitz gakoak: ikasten ikastea; estiloak; estrategia metakognitiboak eta kognitiboak; autoerregulazioa; zeharkako gaitasunak

### INTRODUCCIÓN

La Recomendación del Parlamento Europeo y del Consejo (2006/962/CE) insta a los Gobiernos de la Unión Europea (UE) a que introduzcan la enseñanza y el aprendizaje de competencias clave en sus estrategias de aprendizaje permanente. La competencia que ocupa la posición cinco se refiere al "aprender a aprender" que define como "la habilidad para gestionar su propio aprendizaje de una manera eficaz, ya sea individualmente o en grupos". Por otra parte, la UE fomenta la convergencia, la equiparación y la cualificación dentro de la educación universitaria a través de iniciativas coordinadas que buscan elementos de compatibilidad en los sistemas educativos de sus países miembros. A partir de los principios de calidad, movilidad, diversidad y competitividad se persigue el logro de objetivos estratégicos, como el incremento de empleo y la conversión del Sistema Europeo de Educación Superior en un reclamo de calidad para estudiantes y alumnos de otras partes del mundo. En conclusión, estos procesos y objetivos, sin duda, deben y van a transformar profundamente el panorama universitario europeo.

En concreto, en la Educación Superior Europea surge un nuevo paradigma como consecuencia de la aplicación de los mecanismos de armonización que da lugar a una metodología basada en el aprendizaje y centrada en el papel activo del alumno. Por tanto, el proceso de convergencia europea modifica los límites de lo que ha venido siendo la función tradicional de la universidad (docencia e investigación) y entra en juego un tercer elemento, el aprendizaje, que va a ser nuclear en el nuevo modelo. El profesor, ante el nuevo currículo basado en la autonomía de aprendizaje, debe hacer algo más que la organización, orientación, supervisión del trabajo de sus alumnos, elaboración de nuevos materiales, implantación de nuevos itinerarios, probar otras formas de evaluación, etc., este algo más se denomina actuar con estrategia, conociendo lo que ello significa.

### Normativa española

Nuestro país no ha sido lógicamente ajeno a estas propuestas, sino todo lo contrario, ya que forma parte de los países que se sumaron al plan europeo de la convergencia de la educación superior. Tanto los primeros avances del 2003 con el Documento Marco del Ministerio de Educación y Ciencia denominado La integración del sistema universitario en el Espacio Europeo de Enseñanza Superior como la formalización de las nuevas enseñanzas en el Real Decreto 1393/2007, que establecía la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales, se hacían eco de las declaraciones de ministros anteriores mencionando de forma explícita, en lo referente a las competencias y a las nuevas metodologías, que: "Los objetivos formativos de las enseñanzas oficiales de nivel de grado tendrán. con carácter general, una orientación profesional, es decir, deberán proporcionar una formación universitaria en la que se integren armónicamente las competencias genéricas básicas, las competencias transversales relacionadas con la formación integral de las personas y las competencias más específicas que posibiliten una orientación profesional que permita a los titulados una integración en el mercado de trabajo" (Documento Marco, 2003, p. 6).

### EXPLORACIÓN DEL APRENDER A APRENDER

El acercamiento de nuestro grupo a esta competencia transversal se ha realizado a través del manejo de tres conceptos:

- A. Elementos que forman parte del mismo y su exploración:
  - 1. Estilos de aprendizaje.
  - 2. Estrategias de aprendizaje.
  - 3. Aprendizaje autorregulado.

- B. Integración con las competencias longitudinales.
- C. Seminarios semanales específicos de una hora de duración.

En este trabajo se va a desarrollar, esencialmente, el primero.

# A. Exploración de los elementos que forman parte del mismo

### A1. Estilos de aprendizaje

El alumno debe ser capaz de aprender en las mejores condiciones en cualquier contexto (clases magistrales, disección, salas o laboratorios, prácticas en grupos reducidos o junto a la cama del paciente, etc.).

Comenzamos a trabajar con estilos de aprendizaje y un objetivo, conseguir que nuestros alumnos tuviesen una elevada puntuación en cada uno de los constructos (estilos) que se podían determinar con la herramienta utilizada.

El concepto de estilo de lenguaje pedagógico se suele utilizar para indicar una serie de comportamientos diferentes reunidos bajo una sola etiqueta (estilos de gestión, estilos de aprendizaje...). Los estilos son algo así como conclusiones a las que llegamos sobre la forma en que actúan las personas. Para Keefe¹, los estilos de aprendizaje son rasgos cognitivos, afectivos y fisiológicos que sirven como indicadores relativamente estables de cómo los estudiantes perciben, interactúan y responden a sus entornos de aprendizaje. Se han desarrollado diferentes tipos de estilos de aprendizaje en referencia a diferentes marcos teóricos y conceptuales. El desarrollado por Kolb<sup>2-5</sup>, en EE. UU., resulta original en el sentido de haber sido el primero en apoyarse en una concepción de aprendizaje descrita por el mismo autor: el aprendizaje experiencial (experiencia concreta, observación reflexiva, conceptualización abstracta y experimentación activa). Kolb define el aprendizaje como el proceso mediante el cual se crea conocimiento a través de la transformación de la experiencia. Identificó dos dimensiones principales del aprendizaje: percepción y procesamiento. Señala que el aprendizaje es el resultado de la forma en que las personas perciben y luego procesan lo que han percibido. Los dos tipos, dialécticamente opuestos, de percepción son la experiencia concreta y la conceptualización abstracta (y generalizaciones), y en el procesamiento, los extremos son la experimentación activa (implementación de las implicaciones de los conceptos en situaciones nuevas) y la observación reflexiva. La yuxtaposición de las dos formas de percibir y las dos formas de procesar es lo que llevó a Kolb a describir un modelo de cuatro cuadrantes para explicar los estilos de aprendizaje. Cada cuadrante responde a un estilo diferente. Cada alumno tiene la opción de obtener la máxima puntuación (estilo preferente) en uno de los cuatro cuadrantes (estilos). Los estilos de aprendizaje se han integrado en constructos teóricos que buscan dar un relato global de las características y actividades de un alumno comprometido con el progreso del aprendizaje.

En suma, todos los estudios sobre estilos representan más de 75 modelos para analizar los estilos de aprendizaje, varios de ellos en franca contradicción. El CESEA (acrónimo de cuestionario de Escanero y Soria de estilos de aprendizaje), ha sido elaborado por nosotros mismos<sup>6,7</sup> para corregir la sobrevaloración de la impulsividad en detrimento de la actividad que hacía el CHAEA (acrónimo de cuestionario de Honey y Alonso de estilos de aprendizaje), la herramienta más utilizada en los países de habla hispana. Curry<sup>8</sup> destaca que la contrapartida de esta abundancia implica una división conceptual excesiva, una terminología plural poco estabilizada y, desde el punto de vista operacional, una multiplicación de escalas de medida, cuya validación psicométrica en ocasiones se ha desarrollado en referencia a varios constructos diferentes, por lo que los indicadores de validez y confiabilidad son frecuentemente variables, lo que dificulta enormemente la factibilidad predictiva de las medidas y hace más frágiles las interpretaciones y argumentos desarrollados a partir de ellas. El estilo de aprendizaje que en primera opción manifiestan tener los estudiantes de fisiología de nuestra facultad es el reflexivo (52% de las mujeres frente a 36% de los varones). Con respecto al rendimiento escolar (nota final de los alumnos) no se encontró correlación entre dicha variable y los distintos estilos de aprendizaje9.

Utilidad de los estilos: con puntuaciones altas en todos los estilos, los contextos de aprendizaje no importan

La aplicación de los estilos proporciona un perfil de los estudiantes que sirve para actuar en dos direcciones<sup>10</sup>. Por un lado, intentar mejorar los estilos de puntuación más baja, con el objetivo de que los alumnos obtengan puntuaciones altas en todos ellos, lo que les permitirá ser aprendices eficientes en todos los contextos. Por otro, facilitar conocimientos que permitan la mejor y más rentable interacción metodológica para el aprendizaje. En ambos casos es necesario determinar, en primer lugar, el estilo de aprendizaje de los estudiantes. En relación al segundo aspecto: favorecer la interacción metodológica para el aprendizaje y a pesar de algunos aportes de éxito como el sistema 4MAT<sup>11,12</sup> en el que el docente debe planificar y diseñar actividades enfocadas a la integración de todos los estilos pedagógicos, la realidad indica que se aplica con mucha moderación.

Para la mejora, recomendamos la técnica de Alonso, Gallego y Honey<sup>13</sup>: en un cuadernillo el alumno anota la acción que mejorar y cada día va anotando los cumplimientos e incumplimientos hechos y de tiempo en tiempo, conjuntamente con el profesor o tutor, controlan cómo progresa la mejora.

### A2. Estrategias de aprendizaje: todos los alumnos deben aprender cómo lo hacen los mejores estudiantes

El abordaje del tema de las estrategias requiere, además de la ubicación conceptual precisa, un cierto conocimiento de las distintas denominaciones de las mismas que han sido utilizadas por los diversos autores que han estudiado el tema. Existe una verdadera jungla de nombres que pueden desanimar a quien aborda el tema ignorando este problema. Para Álvarez et al.<sup>14</sup> son guías de acción intencionales con las que se trata de poner en práctica las habilidades que establecen los objetivos de aprendizaje. Monereo<sup>15</sup> las define como un conjunto de acciones que se llevan a cabo para obtener un objetivo de aprendizaje. Estas acciones corresponden a una serie de procesos cognitivos en los que, según el autor, sería posible identificar habilidades y destrezas cognitivas, pero también técnicas y métodos para el estudio.

#### Clasificación

Aunque existen numerosas clasificaciones de estrategias, en este apartado nos centraremos únicamente en las metacognitivas y las cognitivas.

a) Estrategias metacognitivas. El conocimiento metacognitivo se desarrolla a lo largo de la vida y está íntimamente relacionado con la frecuencia de uso de procesos de alto nivel que involucran dos tipos de actividades: por un lado, la consciencia de lo que se sabe sobre el material que se debe aprender y los procesos involucrados en su adquisición y, por otro, la capacidad de regular las actividades que se deben realizar para que el aprendizaje tenga éxito<sup>16</sup>. De esta forma, el conocimiento metacognitivo permite al alumno reflexionar sobre su propio pensamiento con el fin de promover el aprendizaje autónomo y el éxito académico<sup>17,18,19,20</sup>. En este sentido, el conocimiento metacognitivo que posee un individuo le permite sentirse más motivado, teniendo en cuenta que a medida que se vuelve más consciente de los mecanismos de autorregulación involucrados en la realización de las actividades académicas, se convierte en un mejor aprendiz<sup>20</sup>. La herramienta utilizada para evaluar la puntuación de los alumnos en los dos componentes de la metacognición -consciencia/ conocimiento (planificación) y control (evaluación) – es el inventario de O'Neil y Abedi<sup>21</sup>. Con él se pudo demostrar que la planificación y la nota obtenida se correlacionaron significativamente (p < 0.05)9.

b) Estrategias cognitivas. Al igual que ocurre con la exploración de la metacognición, las herramientas utilizadas para la exploración de estrategias de aprendizaje ofrecen muchas posibilidades, aunque en este capítulo solo se hace referencia a la que solemos utilizar: el ACRA (siglas en inglés de acquisition, coding and recovery and

processing support)<sup>22</sup>, basado en teorías de aprendizaje, incluye estrategias cognitivas, metacognitivas y socioafectivas. Desde nuestro punto de vista, la estructuración de las dos primeras escalas (adquisición y codificación/ almacenamiento) es discutible, ya que las estrategias de almacenamiento se ubican tanto en la primera escala, en adquisición de información, como en la segunda, en codificación (denominada codificación o almacenamiento, que aún es cuestionable). Por otro lado, la cuarta escala, de apoyo, en el grupo de estrategias socioafectivas incluye juntas en una misma estrategia la motivación intrínseca y extrínseca, ambas puntuadas en la misma dirección, lo que aún llama la atención. Esto puede dar la impresión de que la motivación intrínseca es la misma que la extrínseca. Además, no se incluye un tipo de estrategias fundamentales, como las de búsqueda, recolección y selección de información. Así, las estrategias de procesamiento no incluyen personalización, creatividad y transferencia. Tampoco incluyen el valor de la tarea, la autoeficacia y el control del contexto entre las estrategias de apoyo. Por otro lado, el cuestionario incluye ítems excesivamente largos y de dudosa inteligibilidad dada la población a la que va dirigido. Decidirnos por esta herramienta, al final, se centró en la facilidad de aplicación e interpretación y porque nuestro trabajo es apoyado, ya sea por el tutor o por el profesor que se ocupa de esta competencia.

En 1995, la escala ESEAC que había sido elaborada por Bernad<sup>23</sup> e implementada en la Universidad de Zaragoza por diferentes colaboradores<sup>24</sup> fue presentada en el Encuentro de la AMEE (Asociación para la Educación Médica), celebrado en Zaragoza<sup>25</sup> y, posteriormente, aplicado a los estudiantes de Fisiología de su facultad de medicina<sup>26</sup>. Esta escala, a diferencia del resto de instrumentos, mide comportamientos y no tanto las opiniones del alumno. En este sentido, quiere evitar dos graves inconvenientes de este tipo de herramientas. En primer lugar, los ítems de los demás instrumentos se elaboran a partir de la opinión del alumno -lo que dice hacer, lo que piensa- y se olvidan de aspectos de la conducta que por su propia naturaleza son directamente observables y, por tanto, verdaderamente objetivables: aspectos que se muestran en la ejecución de tareas concretas. El segundo inconveniente, que no tiene la ESEAC, es que los ítems de las escalas comentadas están formulados de manera general o descontextualizada (tomo notas en clase; busco tener prestigio entre mis compañeros, amigos y familiares; cuando lee, diferencia los aspectos y contenidos importantes o principales de los accesorios o secundarios; etc.).

En el trabajo de implementación<sup>24</sup> se indica que la correlación entre resultados académicos y conciencia cognitiva alcanza significación (p < 0,001) independientemente del nivel de rendimiento académico y la estadística utilizada (correlación y comparación de medias). Es curioso que

esta correlación se cumpla independientemente del tipo de estudios realizados. También muestra que los alumnos de los últimos cursos (nivel final) reflejan tener una mayor conciencia cognitiva que los del primero, lo que implica que el paso por la carrera no solo aporta más conocimientos, sino un mayor control del propio proceso de aprendizaje. En esta línea, resultaron muy curiosos dos datos complementarios:

- En los primeros cursos, el nivel de conciencia cognitiva de los estudiantes no guarda paralelismo con el rendimiento académico (el 70% de los estudiantes con bajo rendimiento se encuentra entre los estudiantes de mayor conciencia cognitiva).
- Y en los alumnos de los últimos cursos sucede que, a medida que disminuye el rendimiento académico, también disminuye el nivel de conciencia cognitiva.

# A3. Aprender a aprender a través del aprendizaje autorregulado

El autoaprendizaje permanente, una habilidad esencial del siglo xxI, ha sido impulsado por la constante necesidad de información que experimentan los profesionales de hoy, reforzada por el creciente acceso a las tecnologías de la información y la comunicación (TIC). Los ciudadanos del siglo xxI están viviendo la transición de un modelo de formación centrado en la figura del maestro de escuela y universidad, a un modelo flexible y autónomo que complementa la educación formal establecida con prácticas autónomas.

El aprendizaje autorregulado fue planteado originalmente por Zimmerman<sup>27</sup>, en 1986. En las dos últimas décadas se han propuesto diferentes teorías y modelos que han intentado identificar y describir los procesos que intervienen en la autorregulación del aprendizaje y establecer las relaciones e interacciones entre ellos y con el rendimiento académico. Entre estos modelos cabe destacar, por encima de los demás, los propuestos por Pintrich y Zimmerman<sup>28</sup>, ambos basados en la perspectiva sociocognitiva de Bandura<sup>29</sup>. Su función tiene un carácter integral y consiste en analizar los distintos procesos cognitivos, motivacionales/afectivos, comportamentales y contextuales que promueven el aprendizaje autorregulado, explicar las relaciones que se establecen entre dichos componentes y relacionar directamente el aprendizaje con la motivación, es decir, con las metas, las percepciones de competencia y las emociones de los estudiantes, entre otros aspectos.

El proceso de autorregulación consiste en la organización deliberada de actividades cognitivas, conductuales y ambientales que conducen al éxito en el aprendizaje. El aprendizaje autorregulado puede conceptualizarse como un constructo psicológico que se refiere al proceso por el cual el alumno configura su actividad y organiza su entorno con el fin de lograr los objetivos que se imponen, frente a una actividad académica, de forma autónoma y motivada. Su relevancia es que constituye uno de los mejores predictores del rendimiento académico<sup>30,31</sup>. Las notas definitorias de los alumnos que autorregulan su aprendizaje se articulan en torno a dos ejes: *will* (voluntad) y *skill* (destreza)<sup>32</sup>, se recogen en algunos trabajos y coinciden con las de los estudiantes de alto rendimiento y alta capacidad.

#### Exploración del aprendizaje autorregulado

La necesidad de establecer indicadores para medir la competencia de aprender a aprender tuvo un impulso fundamental con la creación del CRELL (Centro de Investigación sobre el Aprendizaje Permanente), en 2005. Nosotros para el SRL manejamos dos herramientas, una de autoevaluación por parte del alumnado, realizada por varios autores españoles<sup>33</sup>: el EADCAA (acrónimo de escala de autopercepción del nivel de desarrollo de la competencia de aprender a aprender) y otra de evaluación por parte del profesorado, el MSLQ (acrónimo de *motivated strategies for learning questionnaire*) creado por Pintrich *et al.*<sup>34</sup>, en 1991.

Finalmente, debe señalarse como hacen Torrano et al.<sup>28</sup>, que el aprendizaje autorregulado no será una realidad extendida en la vida cotidiana de las aulas sin un desarrollo de la investigación sobre la integración de las estrategias de autorregulación en las diferentes materias escolares, para lo cual es necesario conocer cómo se transfieren y se generalizan dichas estrategias de unas materias y de unas tareas a otras, aspecto que se refiere a la promoción del will y que deberá ser estudiado exhaustivamente en futuros trabajos.

Para la enseñanza y mejora de estrategias y el aprendizaje autorregulado procedemos y recomendamos lo indicado con los estilos de aprendizaje.

### B y C. Competencias transversales: integración con las longitudinales y seminarios específicos

Lo dicho anteriormente implica una acción tutorial, individualizada, de primer grado. En este apartado se indica la enseñanza colectiva de las competencias transversales, que es como generalmente se viene recomendando. La primera propuesta, integración con las longitudinales, la hemos abordado en la práctica y hemos publicado algunos trabajos al respecto<sup>35,36,37</sup> y la segunda, estamos en las etapas iniciales, desarrollando un curso, asociados con diferentes países latinoamericanos.

### CONCLUSIÓN

Para concluir debe admitirse la dificultad de la temática aquí planteada, ya que hay profesores que estiman que las competencias transversales son algo ajeno a la materia que profesan, dejando así manifiesta lo deficitario de su formación y, lo que es peor, lo que es ser un buen profesor universitario según los alumnos<sup>38</sup>.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- Keefe J. Aprendiendo Perfiles de Aprendizaje. Asociación Nacional de Escuelas Secundarias; 1988.
- 2. Kolb D. The learning style inventory: technical manual. Boston: McBer; 1976.
- 3. Kolb D. Inventario de los estilos de aprendizaje: inventario autoevaluativo y su interpretación. Boston: TRG Hay/McBer; 1981.
- 4. Kolb D. Experiential learning: experience at the source of learning and development. New Jersey: Prentice Hall; 1984.
- 5. Kolb D. LSI: Learning style inventory. Technical specification. Boston: TRG Hay/McBer; 1995.
- 6. Escanero JF, Soria M, Guerra M, Silva J, Garguiulo PA. Learning styles and strategies: the importance of the selection of the tool. A new learning style questionnaire (c. 17). En: PA Gargiulo, HL Mesones (eds.), *Psychiatry and neuroscience update. Bridging the Divide.* Zurich: Springer International Publishing Switzerland, 2015; 227-242.
- 7. Escanero JF, Soria MS, Guerra M, Silva J. Comparación de los estilos de aprendizaje de los alumnos de medicina obtenidos con un nuevo cuestionario con los proporcionados por el cuestionario Honey-Alonso (CHAEA). FEM. 2016; 19(1): 19-26.
- 8. Curry L. An organization of learning styles theory and construct. 67th Annual Meeting of the American Educational Research Association. Montreal: April 11-15; 1983. Documento ERIC. https://eric.ed.gov/?id=ED235185
- 9. Escanero JF, Soria MS, Escanero ME, Guerra M. Influencia de los estilos de aprendizaje y la metacognición en el rendimiento académico de los estudiantes de fisiología. FEM. 2013; 16: 23-29.
- 10. Escanero JF, Soria M, Escanero ME, Guerra M. Utilización de los estilos de aprendizaje para la mejora de la calidad. Experiencia en la Facultad de Medicina con el cuestionario de Felder y Silverman. En: P Lasala (ed.), *Derecho y tecnologías avanzadas. LEFIS Series, 15.* Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 2013; 253-72.
- 11. McCarthy B. The 4MAT system: teaching to learning styles with right/left mode techniques. Barrington, IL: Excel; 1987.
- 12. McCarthy B, McCarthy D. Teaching around the 4MAT cycle: designing instruction for diverse learner's whit diverse learning styles. Thousand Oaks, CA: Corwin Press; 2006.
- 13. Alonso CM, Gallego DJ, Honey P. Los estilos de aprendizaje. Procedimientos de diagnóstico y mejora (6.ª ed.). Ediciones Mensajero S.A.U., 2005.
- 14. Álvarez L, González-Pineda JA, González-Castro P, Núñez JC. *Prácticas de psicología de la educación. Evaluación e intervención psicoeducativa.* Madrid: Pirámide, 2007.
- 15. Monereo C. El asesoramiento en el ámbito de las estrategias de aprendizaje. En: C. Monereo (Coord.), *Estrategias de aprendizaje*. Madrid: Visor, 2000; 15-62.
- 16. Flavell JH. Metacognition and cognitive monitoring: a new area of cognitive developmental inquiry. Am Psychol. 1979; 4: 906-11.
- 17. Ellis G. Is it worth it? Convincing teachers of the value of developing metacognitive awareness in children. En: B Sinclair, I McGrath, T Lamb (eds.), Learner autonomy, teacher autonomy: future directions. Harlow: Longman/Pearson Education, 2000.
- 18. Kuhn D. Metacognitive development. Curr Direct Psychol Sci. 2000; 9: 178-81.
- 19. Mokhtari K, Reichard C. Assessing students' metacognitive awareness of reading strategies. J Educ Psychol. 2002; 94: 249-59.
- 20. Paris S, Winograd P. How metacognition can promote academic learning and instruction. En: BF Jones, L Idol (eds.), *Dimensions of thinking and cognitive instruction*. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1990.
- 21. O'Neil HF, Abedi J. Reliability and validity of a state metacognitive inventory: potential for alternative assessment. *J Educ Res.* 1996; 89: 234-45.
- 22. Román JM, Gallego S. Escala de Estrategias de Aprendizaje, ACRA. Madrid: TEA Ediciones; 1994.
- 23. Bernad, JA. Modelo cognitivo de evaluación educativa: ESEAC, Escala de Estrategias de Aprendizaje Contextualizado. Madrid: Narcea; 2000.
- 24. Bernad JA, Fillat JC, Budría C, Navarro J, Escanero JF, Cuadrat JM, Frutos IM, Galindo F. *Análisis de estrategias de aprendizaje en la Universidad. Investigación, 22.* Universidad de Zaragoza: ICE; 1992.
- 25. Bernad JA, Escanero JF. Student Evaluation by Means of a Scale of Learning Strategies. *Archivos de la Facultad de Medicina de Zaragoza*. 1996; 36 Número extra de la AMEE (Association for Medical Education in Europe); 46-52.
- 26. Escanero JF, Guerra M, Martínez-Ballarín E, Bernad JA. Evaluación de los estudiantes de fisiología con una escala de estrategias de aprendizaje. *Educ Méd.* 1999; 2(1): 39-45.

- 27. Zimmerman BJ. Becoming a self-regulated learner: Which are the key subprocesses? *Contemporary Educational Psychology*, 1986; 11(4): 307-313.
- 28. Torrano F, Fuentes JL, Soria M. Aprendizaje autorregulado: estado de la cuestión y retos psicopedagógicos. *Perfiles educativos*. 2017; 39(156): 160-173.
- 29. Bandura A. Social Learning Theory. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1977.
- 30. Zimmerman BJ. A social cognitive view of self-regulated academic learning. J Educ Psychol. 1989; 81(3): 329-339.
- 31. Hernández A, Camargo A. Autorregulación del aprendizaje en la educación superior en Iberoamérica: una revisión. *RLP*. 2017; 49(2): 146-160.
- 32. Mccombs BL, Marzano RJ. Putting the Self-Regulated Learning: The self as agent in integrating Will and Skill. *Educational Psychologist.* 1990; 25(1): 51-69.
- 33. Muñoz-San Roque I, Martín-Alonso JF, Prieto-Navarro L, Urosa-Sanz B. Autopercepción del nivel de desarrollo de la competencia de aprender a aprender en el contexto universitario: propuesta de un instrumento de evaluación. *Rev Invest Educ.* 2016; 34(2): 369-383. doi: 10.6018/rie.34.2.235881
- 34. Pintrich PR, Smith DAF, Garcia T, McKeachie WJ. A manual for the use of the Motivated Strategies for Learning Questionnaire (MSLQ). Grant Number OEM-86-010 Joan S. Stark. Director. Technical Report No. 91-B-004, 1991. The Regents of The University of Michigan.
- 35. Escanero JF, Soria MS, González Haro C. *La metacognición: un camino para el éxito. (Diseño de una práctica para la metacognición).* Il Jornadas de Innovación Docente, Tecnologías de la Información y de la Comunicación e Investigación Educativa en la Universidad de Zaragoza 2008. Prensas Universitarias de Zaragoza (ISBN: 978-84-92774-13-5), Zaragoza, 2009 (7 páginas).
- 36. Soria MS, Giménez I, Fanlo AJ, Escanero JF. *El mapa conceptual: una nueva herramienta de trabajo. Diseño de una práctica para Fisiología*. I Jornadas de Innovación Docente, Tecnologías de la Información y la Comunicación e Investigación Educativa en la Universidad de Zaragoza. Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza, noviembre, 2006.
- 37. Lou JM, Soria MS, Escanero JF. Comparación de dos metodologías activas: una de aprendizaje individual (mapa conceptual) y otra de trabajo colaborativo (preparación/exposición de un tema). IV Jornadas de Innovación Docente, Tecnologías de la Comunicación e Investigación Educativa, 2010. Universidad de Zaragoza, septiembre, 2010.
- 38. Merellano E, Almonacid A, Moreno A, Cesar C. Buenos docentes universitarios: ¿Qué dicen los estudiantes? *Educ Pesqui São Paulo*. 2016; 42(4): 937-952.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):58-64. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5009

# Luis Manuel y Piniés, el primer presidente de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia. Un oasis en el Hospital de Basurto de la posguerra

Luis Manuel y Piniés, the first president of the Royal Academy of Medicine of the Basque Country / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia. An oasis in the Basurto Hospital in the post-war period

Luis Manuel y Piniés, Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademiako lehen presidentea. Oasi bat gerraosteko Basurtuko ospitalean

### Juan Gondra Rezola

Académico Correspondiente Honorífico de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.

### Autor para la correspondencia

Juan Gondra Rezola juan.gondrarezola@gmail.com

### **RESUMEN**

Se presenta una biografía del Dr. Luis Manuel y Piniés, Jefe de Servicio y Director del Hospital de Basurto, y su trayectoria universitaria hasta llegar a ser Catedrático de la Universidad de Bilbao. También el inicio de la actividad de la Real Academia de Medicina del País Vasco, hace medio siglo, de la que fue el primer presidente. Se incluye también un listado de sus publicaciones.

Palabras clave: biografías médicas; Hospital de Basurto; posguerra; Real Academia de Medicina del País Vasco

### **ABSTRACT**

This paper features the biography of Dr. Luis Manuel y Piniés: Head of Clinical Service, Director of the Basurto Hospital, and his university career until he became Chair Professor at the Bilbao University. The commencement of activities at the Royal Academy of Medicine in the Basque Country a half century ago is also presented, of which he was the first president. A list of his publications is also included.

**Keywords:** physicians' biographies; Basurto Hospital; post-war period; Royal Academy of Medicine of the Basque Country

### **LABURPENA**

Basurtoko Ospitalearen saiburua eta zuzendaria izan zenaren biografia aurkezten da, baita bere ibilbidea unibertsitatetik Bilboko Unibetsitatearen katedraduna izatera heldu arte. Nola Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia duela mendebalde erdia hasi zen funtzionatzen eta bere lehengo lehendakaria Dr. Luis Manuel y Piniés izan zela ere azaltzen da. Bukatzeko, mediku honen argitaratutako artikulu eta liburuen serrenda agertu da.

Hitz gakoak: osagileen biografiak; Basurtoko Ospitalea; gerraostea; Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia

El Hospital Civil de Basurto, en Bilbao, adquirió una categoría notable durante los años anteriores a la Guerra Civil. Enrique de Areilza, su director entre los años 1918 y 1926, le imprimió un impulso que le dio la vuelta como a un calcetín y transformó un hospital decimonónico en un moderno centro homologable a los hospitales europeos contemporáneos. La generación de médicos surgidos bajo su guía mostró un gran dinamismo y una categoría científica muy superior a la de sus predecesores. Tras el fallecimiento de Areilza, su obra continuó desarrollándose; pero la Guerra Civil (1936-1939) dio lugar a un frenazo brutal y a la pérdida de gran parte de lo conseguido hasta entonces¹.

La ruina económica causada por la guerra y una posguerra ensombrecida por otro conflicto armado entre las naciones vecinas llevó a una penuria de recursos asfixiante para la buena práctica de la medicina; pero el factor más importante de aquel "frenazo" fue la descapitalización de recursos humanos, pues lo mejor del cuadro de los profesionales de Basurto fue castigado con la cárcel, el destierro o la inhabilitación para ocupar su plaza hospitalaria. Algunos de los médicos nombrados para sustituir a los castigados carecían de formación para ello y otros de lo que carecían era de disposición para el trabajo científico². Luis Manuel y Piniés destacó de entre los pocos que trataron de mantener un nivel digno en lo asistencial, lo docente y la investigación.

# EL JEFE DE SERVICIO MÁS JOVEN

El Hospital de Basurto estuvo bajo dirección militar desde 1937 hasta 1940. Cuando Félix Landín asumió su dirección, de nuevo civil, dejó reflejada en la primera *Memoria del Hospital* que firmó la ruina que heredaba, el deterioro sufrido por el hospital durante aquellos años, tanto en lo que se refiere a instalaciones, instrumental y aparataje, como a la pérdida de cuadros profesionales, pues habían sido cesados cerca de la mitad de los jefes de servicio y ayudantes. Era partidario de cubrir las plazas vacantes mediante oposiciones, pero tuvo grandes dificultades para ello y solamente pudo sacar adelante las celebradas para nombrar a los jefes de Urología, Aparato Digestivo y al del Servicio de Medicina I.

Luis Manuel y Piniés ganó con brillantez esta última a los 26 años de edad, causando admiración en aquel Bilbao de la posguerra, que se preguntaba quién era aquel joven médico.

La verdad es que, a pesar de su juventud, tenía ya una sólida formación, conseguida en tiempos muy difíciles. Había nacido en Madrid, el 24 de julio de 1915, era hijo de un brillante cirujano de la Corte, Víctor Manuel Nogueras (Tamarite de Litera, 1880-Madrid, 1958), Catedrático de Patología Quirúrgica, Médico de la Casa Real y de la Asociación de Prensa, que alcanzó fama y honores como médico militar y de la Cruz Roja<sup>3</sup>. Guiado por su padre, cursó los estudios de medicina a caballo entre Berlín y Madrid. Acudía a clases en Alemania y regresaba para examinarse a Madrid. Durante la Guerra Civil fue movilizado y prestó servicio habilitado como practicante-enfermero en el ejército franquista, cosa que no le impidió aprovechar el tiempo para seguir estudiando. Vicente Idiondo, médico vizcaíno que coincidió con él durante la guerra, comentaba con admiración, muchos años después, que fue el único estudiante al que conoció llevando consigo libros y revistas médicas, a los que dedicaba sus tiempos libres, a veces en condiciones difíciles, incluso en tienda de campaña.

Finalizó la licenciatura con calificación de sobresaliente, obteniendo premio extraordinario. Obtuvo su título de médico el 11 de junio de 1941. Se había formado en la especialidad de medicina interna con el profesor Cañizo, en Madrid, en el Hôpital de La Charité, en París, y con el profesor Von Bergman, en Berlín.

Se incorporó al hospital en el año 1942, siendo probablemente el más joven de los jefes de servicio de la historia de Basurto. Llegaba a un pabellón Gandarias frío e inhóspito, donde las carencias se hacían notar por todos los lados: dificultades para el abastecimiento de medicamentos y de víveres, cortes de energía eléctrica, tremenda escasez de películas para radiografías y papel para electrocardiogramas\*, etc.



**Figura 1.** Hospital de Basurto. De izquierda a derecha Benito de las Heras, Víctor Bustamante, Teresa Basabe, Luis Manuel y Piniés y Eusebio G.<sup>a</sup> Alonso (archivo propio).



Figura 2. Junto a Jiménez Díaz y Enrique de Miguel en el Congreso de Medicina Interna celebrado en Pamplona en 1968 (archivo de Antonio Villanueva Edo).

Tampoco existía un ambiente científico en el hospital que le proporcionara un apoyo para su buen hacer. Félix Landín, el director del centro, se esforzaba en tratar de organizar cursos de verano para médicos y estudiantes de medicina, también para conseguir sacar adelante la revista Anales del Hospital, pero sus esfuerzos apenas encontraban eco fuera de un reducido grupo de profesionales, entre los que Piniés destacaba. No es de extrañar que tratara de mantener su relación, siquiera por escrito, con la medicina alemana y con Madrid, donde Agustín del Cañizo, su maestro, había conseguido mantener su cátedra a duras penas, enjuiciado por su pasado republicano.

Durante los primeros años de su jefatura fue introduciendo en las salas hospitalarias el rigor y el método que había aprendido en Alemania, cuidó de la formación del personal y completó una brillante tesis doctoral: *Electrocardiograma y los estasis venosos del* cor pulmonale *crónico*. Poco a poco fue adquiriendo prestigio entre sus compañeros, lo que le animó a abrir su consulta privada en Bilbao el año 1944, orientada desde un principio a actuar como médico especialista consultor. Ingresó en el Colegio de Médicos de Vizcaya en febrero de 1944 con el número 834 de colegiado<sup>4</sup>.

# PRIMEROS DISCÍPULOS

Cuando Piniés llegó a Basurto, ya se había perdido la tradición de incorporar cada año alumnos de medicina para que cursaran los últimos cursos de su carrera en el internado del hospital, recibiendo clases de los médicos hospitalarios y examinándose como alumnos libres. También la de contratar cada año un pequeño número de médicos internos. La única posibilidad de ejercer docencia entonces la brindaban los cursos de verano que a duras penas consiguió celebrar el director Félix Landín dirigidos a médicos en régimen de internado, pero que admitía a estudiantes oyentes. Piniés fue uno de sus mejores colaboradores<sup>5</sup>. Ello propició que fueran varios los estudiantes de medicina y médicos recién graduados que trabajaron con él como agregados sin sueldo\*\*.

Las gestiones de Landín dieron su fruto cuando llegó a un acuerdo con la Universidad de Valladolid que hizo de Basurto un hospital universitario y permitió que se convocaran cada año doce plazas para médicos internos durante dos años; seis que seleccionaría la universidad entre los mejores expedientes presentados y seis que elegiría la Junta de Caridad entre los mejores presentados naturales de Bizkaia. A partir de entonces, hasta la implantación del sistema MIR en los años setenta, los servicios hospitalarios iban a contar con médicos internos y Piniés pudo desarrollar su gran capacidad para formar médicos.

Las primeras generaciones de médicos que fueron internos y luego ayudantes en su servicio recibieron una enseñanza exigente y rigurosa. Sus discípulos Gabriel Michel Andrés, José Luis Goti Iturriaga, Víctor Bustamante Murga, Marcos Mateos Moreno, Javier Ariño Aldazabal, Mariano Mateo Echevarría, Guillermo Barrallo y Benito de

<sup>\*\*</sup> A riesgo de olvidar a muchos, citaré a Ernesto Arenaza, los hermanos Loubet, Ramón Aldamiz, José Manuel Moreno Vela, Luis Estrade, José Andrés Gallastegui y Jesús Grijalvo; a quienes he conocido y referían haber acudido a Basurto para realizar prácticas durante sus vacaciones escolares y luego como médicos agregados. Todos ellos se deshacían en elogios para Piniés.



**Figura 3.** Fotografías de D. Luis Manuel y Piniés en dos etapas de su vida (Derecha: Archivo del Colegio Médicos de Bizkaia. Izquierda: archivo propio).

las Heras realizaron sus tesis doctorales bajo su dirección y desarrollaron después notables carreras profesionales. También dirigió las tesis de médicos de servicios ajenos al suyo, como Ignacio Zubizarreta o Antonio Villanueva Edo. Junto a ellos, una pléyade de estudiantes y médicos agregados acudía a su servicio en busca de formación.

Cuando Enrique de Miguel y López de Montenegro consiguió la jefatura del Servicio de Medicina II, que tenía su sede en el segundo piso del mismo pabellón Gandarias en el que se encontraba el de Medicina I, la buena sintonía entre ambos jefes multiplicó los resultados, al celebrar sesiones clínicas conjuntas y admitir la participación de los médicos de ambos servicios en otras actividades.

# DIRECTOR DEL HOSPITAL DE BASURTO

Tras la muerte de Félix Landín, la Junta de Caridad del Hospital nombró una junta colegiada transitoria y decidió sacar a concurso de méritos el nombramiento de un nuevo director. En marzo de 1953, el ministro de la Gobernación refrendó el nombramiento del tribunal que debía nombrar director, compuesto por Carlos Jiménez Díaz, como presidente, nombrado por el Consejo Nacional de Sanidad; Emilio Díaz Caneja, nombrado por la Universidad de Valladolid; Pedro Laín Entralgo, nombrado por Falange Española Tradicionalista y de las JONS; y el profesor Vara, de la Facultad de Madrid, ocupando el puesto cedido por Joaquín de Zuazagoitia, alcalde de Bilbao y presidente nato de la Junta de Caridad.

Tras la aprobación de la Dirección General de Beneficencia y obras sociales de la oposición y su tribunal, este apoyó la candidatura de Luis Manuel y Piniés quien fue designado por la Junta de Caridad para ocupar el cargo de la Dirección del Hospital de Basurto el 13 de agosto de 1953. Este



Figura 4. La Gaceta del Norte del 4 de mayo de 1974, p. 4.

nombramiento fue recurrido por uno de los concursantes, que tenía claramente un currículo muy inferior por lo que su pretensión fue desestimada, pero retrasó la toma de posesión hasta el 24 de noviembre de 1953.

A lo largo de los casi diez años de su mandato inició una reforma del hospital tan ambiciosa como la que había dirigido Areilza entre 1918 y 1926, pero frenada por una importante escasez de recursos económicos y la poca disposición de la Junta de Caridad. Los ejes principales de esta reforma fueron la creación de nuevos servicios, conseguir la venia docente, reformar la asistencia a las urgencias y un nuevo diseño de las categorías y obligaciones de los médicos. Salvador Landa, quien fue subdirector bajo su mandato y le sustituyó tras su dimisión, pudo finalizar alguna de sus iniciativas estancadas, por lo que quizás fuera oportuno nominar a esta reforma "de Piniés y Landa".

Poco después de ocupar la plaza de director, consiguió llegar a un acuerdo con la Universidad de Valladolid que dio carácter oficial a la Escuela de Enfermería del Hospital de Basurto<sup>6</sup>, cuyo primer director fue Enrique de Miguel. También la transformación del internado médico en un Instituto Médico de Especialidades, que extendió a tres años el periodo de estancia hospitalaria de los médicos internos y creó el Colegio Mayor Gregorio de la Revilla, del que fueron, a partir de entonces, becarios los médicos internos.

La situación del cuarto de socorro, que prestaba lo que hoy realiza un servicio de urgencias hospitalario, era preocupante. Los médicos ayudantes no cumplían sus guardias y la asistencia quedaba en manos de los médicos internos. Piniés exigió a los primeros que cumplieran su obligación o dimitieran, lo que dio lugar a que los absentistas dejaran lugar a una nueva generación de médicos ayudantes temporales, con contratos por un periodo máximo de siete años. Puestos que fueron cubiertos por oposición a partir del año 1954 y abrieron paso a una brillante generación. Quedaban definidas las tres categorías clásicas de médicos del Hospital de Basurto, pero con un nuevo perfil: jefes de servicio con nombramiento definitivo, sin fecha de jubilación; médicos ayudantes temporales, con obligación de hacer guardias en el cuarto de socorro, y médicos internos de primero, segundo y tercer año, pudiendo estos últimos suplir las ausencias de un ayudante en las guardias.

La implantación de nuevas especialidades fue el más peliagudo problema que tuvo que afrontar, por causa de la falta de presupuesto y la postura reticente de la Junta de Caridad. Aun así, entre él y su sucesor Salvador Landa, pudieron crear algunas recurriendo a internos o ayudantes que enviaban a formarse en hospitales extranjeros y aceptaban a su vuelta trabajar en condiciones de precariedad, o atrayendo a especialistas jóvenes que buscaban abrirse camino en Bilbao. Así surgieron la Hematología con su banco de sangre, bajo la jefatura de Víctor Bustamante; Anestesia y Reanimación, con Anton Arrien primero y luego Fermín Cano; Cirugía Cardiovascular, con Carlos Otaduy primero y Estanislao Rey Baltar después; Rehabilitación con Félix Araluce, quien creó una escuela de fisioterapia; Oncología e Isótopos, de la mano de Ignacio Zubizarrte y de Luis Gimeno Alfós tras su muerte prematura; Neurocirugía, con Ramón Jacas; y Electroencefalografía, llevada por Javier Ariño. Menor fortuna tuvo en su intento de crear un laboratorio de microbiología y otro para urgencias.

Las dificultades encontradas para esta tarea le cansaron sobremanera y le llevaron a presentar su dimisión poco antes de cumplir los diez años de dirección. Es posible que influyera también la apatía con la que algunos jefes de servicio tomaban sus sugerencias de *aggiornamento*. En marzo de 1963 fue relevado por el que había sido subdirector, Salvador Landa.

#### **DOCENTE**

En 1946, tras otra brillante oposición, obtuvo la Cátedra de Patología Médica de la Universidad de Salamanca. Compaginó la cátedra con la jefatura de Basurto, en un difícil equilibrio, que le llevó a solicitar la excedencia activa, al tiempo que se hacía cargo de la asignatura de Biología en la Escuela de Ingenieros de Bilbao y solicitó sin éxito su traslado a Valladolid o Madrid en 1961<sup>7</sup>, por lo que tuvo

que optar por ocupar la Cátedra de Patología General de Granada para no perder su excedencia activa<sup>8</sup>.

Ocupó aquella cátedra el tiempo mínimo para poder solicitar de nuevo la excedencia en 1965°.

A partir del curso escolar 1966-1967 asumió la Cátedra de Patología General de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra, curso en el que estudiaba quien escribe estas líneas. Continuaba con su trabajo en Bilbao y se desplazaba a Pamplona los viernes y sábados alternos, durante los que impartía dos horas de clase de patología y semiología. También dirigía una sesión clínica para estudiantes. Tenía con él a José "Pepe" Bueno Gómez, otro magnífico profesor.

Formó parte del grupo de médicos y universitarios bilbaínos que intentó promover la creación de una facultad de medicina en le Universidad de Deusto; iniciativa que llegó a tener posibilidades de buen fin, pero que se vio cortada por la creación de la Universidad Autónoma de Bilbao en mayo de 1968<sup>10</sup>.

En el año 1971 se hizo cargo de forma interina de la Cátedra de Patología General y Propedéutica clínica de la Universidad de Bilbao, creada en 1968. Como todavía no estaba dotada, tuvo que esperar hasta que lo fuera y se convocara un concurso de traslado para su provisión definitiva, cosa que logró en 1973<sup>11</sup>. Conseguía así reunir su servicio hospitalario con la enseñanza, pues sus discípulos del hospital accedieron al profesorado no numerario y los alumnos realizaban sus prácticas en las salas hospitalarias a su cargo.

#### **INVESTIGADOR**

Desde su llegada a Basurto mostró una gran inquietud por la investigación. En el sótano del pabellón Gandarias fue habilitando un pequeño laboratorio y canalizando a sus discípulos hacia distintos campos de estudios. Dirigió la mayor parte de las tesis doctorales que se hicieron en Basurto durante los años cuarenta a setenta.

Cuando Enrique de Miguel y él consiguieron un importante donativo, crearon allí la Fundación Balparda, que dio un mayor impulso al pequeño sótano. Salieron de allí los primeros análisis mediante inmunoelectroforesis, efectuados por Víctor Bustamante, los ensayos para poner en marcha un riñón artificial de la mano de Fernando Cabrera, los primeros electroencefalogramas, realizados por Javier Ariño, los estudios cromosómicos de José Antonio Libano y la moderna hepatología, con Benito de las Heras.

Nunca dejó de investigar y cuando la edad le impuso el retiro, siguió como profesor emérito acudiendo a su sótano.

# PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL DISTRITO DE BILBAO

La Real Academia de Medicina de Bilbao fue creada por el Decreto 2861/1970 de 12 de junio de 1970, por el que se aprobaban los nuevos estatutos de las Reales Academias. Publicado este decreto el 7 de octubre, a finales del mes siguiente la junta directiva de la Real Academia Nacional de Medicina acordó varias determinaciones para poner en marcha la territorial de Bilbao<sup>12</sup>; entre ellas, la de designar académicos electos a los doctores en Medicina de notorio prestigio científico y profesional Luis Manuel y Piniés, Juan Manuel de Gandarias Bajón, Juan Viar Bayo, Julián Guimón Rezola, Carmelo Gil Turner, Natalio Sánchez Plaza, Manuel Lafita Babio, Enrique Ornilla Benito, Miguel Iriarte Iriarte, Gonzalo Bravo Pacheco y Ángel Castresana Guinea. También la de designar con carácter provisional la siguiente Junta Directiva, que debería tener dos años de duración (Tabla 1).

Presidente	Luis Manuel y Piniés	
Vicepresidente	Juan Viar Bayo	
Secretario	Ángel Castresana Guinea	
Vicesecretario contador	Manuel Lafita Babio	
Tesorero	Julián Guimón Rezola	
Bibliotecario	Carmelo Gil Turner	

Tabla 1. Primera Junta Directiva de la RAMPV.

Pero coincidió aquello con unos meses en los que Piniés sufrió problemas de salud que le impidieron cumplir con su trabajo y no pudo leer su discurso de ingreso hasta el año 1974. Eligió como tema la patología del hígado, en unos años en los que la hepatología era uno de sus principales temas de interés.

### MÉDICO Y PERSONA

Fue un destacado clínico que, ante el enfermo, maravillaba a estudiantes y médicos con su enorme capacidad de observación y sus exploraciones clínicas de una gran escrupulosidad, sin menospreciar por ello los recursos proporcionados por las exploraciones complementarias cuyos avances había conocido en Alemania y trató de reproducir en Basurto. Siempre al día en los avances científicos en este campo, buscó la forma de introducir nuevas técnicas diagnósticas en el hospital.

Fue uno de los pioneros del pensamiento anatomoclínico en Bilbao y tenía una sólida formación anatomopatológica.

Dominó todos los campos de la medicina interna, siendo quizás, las enfermedades del aparato cardiovascular y respiratorio, junto a las neurológicas, en la que más destacó en los años cuarenta y cincuenta, para dedicarse más a la nefrología y la hepatología en los posteriores.

Ganó también las oposiciones a médico de balnearios y fue médico, primero, de El Molinar, en Carranza, y más tarde del de Zestoa (Cestona).

La frase que mejor le identifica era aquella en la que decía que el ejercicio de la medicina fue, es y será un acto de fe, esperanza y amor.

Falleció en Madrid el 1 de diciembre de 1992. Casado con Kathleen Keenoy, dejó al morir viuda y ocho hijos, de los que cinco siguieron la carrera de medicina.

#### **PUBLICACIONES**

La patología general del cáncer en el hígado. Bilbao: Real Academia de Medicina; 1974.

Publicó dos extensos artículos sobre el electrocardiograma patológico y el *cor pulmonale* en la revista *Archi*vos del Hospital de Basurto (1945), que resumían su tesis doctoral.

Entre 1958 y 1970 publicó solo o en colaboración seis artículos en la *Gaceta Médica del Norte*:

- El dolor de cabeza en el diagnóstico precoz de los tumores cerebrales. *GMN*. 15 junio de 1948, p. 672.
- Junto con A. Viota y V. Bustamante: Tratamiento de la corea de Sydenham por la irgapirina. GMN. Vol. III, 4, agosto de 1953, p. 78.
- Junto a J. A. Libano y B. de las Heras. Mongolismo regular con múltiples anomalías. GMN. Vol. XIX, 2, 1969, p. 78.
- Sobre la constitución XYY. GMN. Vol. XX, 1, 1970, p. 34.
- Junto a E. de Miguel y J. A. Libano: El llamado falso síndrome de Klinefelter. GMN. Vol. XX, 6, 1970, p. 346.
- Nefrología y Corticoides. GMN. Vol. XX, 6, 1970, p. 346.

En Revista Clínica Española:

- Junto a V. Bustamante y J. Ariño: La localización de la proteína C reactiva. Estudio inmunoelectroforético. Año XVIII, Vol. 67, 1 a 15 de octubre de 1957.
- Junto a J. A. Libano, J. Pérez Irezabal, N. Flores, A. Pérez García y S. Silván: Hermafroditismo verdadero. Año XXX, Vol. 115, 5, 15 diciembre 1969.
- Junto a M. Arrazola: Los quistes sacros extradurales como causa del dolor ciático y compresión de la cola de caballo. Año XIX, Vol. 69, 5, 15 de junio de 1958.
- Junto a V. Bustamante, I. García, J. Mateos, I. Zubizarreta: Intoxicación Mercurial. Consideraciones clínicoterapéuticas. Año XVI, Vol. 56, 4, 28 de febrero de 1955.

#### Otras publicaciones

- Algunos aspectos del líquido cefalorraquídeo en las meningitis tuberculosas. Medicina, junio de 1949.
- Clínica del cáncer bronquial. Medicina, enero de 1952.
- Junto a V. Bustamante, I. Zubizarreta, M. Pateos, I. García, P. Telenti, R. González Pinto. Barbitúricos y picrotoxina. Revista Ibys, 2, marzo-abril de 1954.
- Colaboró en la enciclopedia Medicina interna dirigida por el Prof. Misael Bañuelos.

# **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Gondra Rezola J, Villanueva Edo A. Los Hospitales Civiles de Bilbao. Homenaje al Hospital de Basurto en su centenario (1908-2008). Vitoria/Gasteiz: Gobierno Vasco; 2008.
- 2. Zugazagoitia Azcorra, J. Introducción. Archivos del Hospital de Basurto. Junio 1946; 3: 4-5.
- 3. Gondra Rezola J. Sagas Médicas de Bizkaia. Bilbao: Colegio de Médicos; 2020, pp. 388-391.
- 4. Expediente personal en el Archivo del Colegio de Médicos de Bizkaia.
- 5. Hospital Civil de Basurto. Sesión de apertura de los cursillos de enseñanzas prácticas de medicina, cirugía y especialidades: 28 de junio de 1943. Bilbao: Misericordia; 1943, p. 8.
- 6. Boletín Oficial del Estado, 22 de junio de 1954. Se creó un internado para las alumnas, que permanecían tres cursos, recibían clases de los médicos del hospital nombrados profesores y prestaban servicio en el hospital como enfermeras. No se admitían estudiantes varones.
- 7. Boletín Oficial del Estado, 9 de octubre de 1962, p. 14214 y Boletín Oficial del Estado, 22 de abril de 1964.
- 8. Boletín Oficial del Estado, 3 de noviembre de 1962, p. 15638.
- 9. Boletín Oficial del Estado, 28 de junio de 1965, p. 9149.
- 10. Gondra Rezola, Juan y Gondra del Río, Juan. Nuestra Facultad de Medicina (1968-2015). Leioa: UPV/EHU; 2016, p. 41-45.
- 11. Boletín Oficial del Estado, 5 de enero de 1974, p. 279.
- 12. Archivo Administrativo de la RANM. Escrito de Valentín Matilla, secretario perpetuo de la RANM, al Subsecretario del Ministerio de Educación y Ciencia. Del 27 de noviembre de 1970, V.º B.º del Presidente de la RANM.

#### Bibliografía complementaria

Bermejillo Martínez, M. Contestación al Discurso para la recepción del académico electo Luis Manuel y Piniés. Bilbao: Real Academia de Medicina del distrito de Bilbao, 1974.

Flores Gómez, T. Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea. 1968-1993. Zarauz, UPV/EHU, 1997.

Garate, J. Apuntes de un médico. El hospital de Basurto y el espíritu universitario. Vida Vasca. 7; 1930: 27-29.

Gondra Rezola J y Gondra del Río J. Nuestra Facultad de Medicina (1968-2015). Leioa, UPV/EHU, 2016.

González Portilla M y Garmendia JM. La posguerra en el País Vasco. Política, Acumulación, Miseria, Kriselu, San Sebastián, 1988.

Granjel LS. Historia de la Real Academia Nacional de Medicina. Madrid: Real Academia; 2006.

Granjel LS y Goti Iturriaga JL. Historia del Hospital de Basurto. Bilbao; 1983.

Bablo S y Rubio Pobes C. Historia de la UPV/EHU. Bilbao: UPV/EHU, 2006.

Pérez Enbeita A. El poder local en el primer franquismo. Análisis prosopográfico de los miembros del Ayuntamiento de Bilbao y su gestión político-administrativa. (1937-1959). Tesis doctoral. Leioa, 2019. Disponible en: https://addi.ehu.es/handle/10810/34386

Reglamento general del santo Hospital Civil de Bilbao. Bilbao: Misericordia, 1934.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):65-71. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5010

# El suicidio. Fenómeno humano

# Suicide. Human phenomenon

### Suizidioa. Giza fenomenoa

### Miguel Gutiérrez Fraile

Catedrático y Jefe de Servicio de Psiquiatría. Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea. Académico de Número de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.

**Autor para la correspondencia** Miguel Gutiérrez Fraile

Miguel Gutiérrez Fraile narruri@gmail.com

#### **RESUMEN**

El suicidio es un fenómeno humano universal que ha sido muy estudiado desde la psiquiatría y la sociología. Las motivaciones por las que una persona se suicida no son muy diferentes entre las que padecen enfermedades psiquiátricas y las consideradas normales. Puede ser de interés una aproximación antropológica al problema.

Palabras clave: suicidio; conducta; fenómeno humano

#### **ABSTRACT**

Suicide is a universal human phenomenon that has been widely studied by psychiatry and sociology. The motivations for a person to commit suicide are not significantly different among those who suffer psychiatric illnesses and persons considered to be normal. An anthropological approach to the problem may be of interest.

**Keywords:** suicide; behavior; human phenomenon

#### **LABURPENA**

Suizidioa psikiatriatik eta soziologiatik asko aztertu den giza fenomeno unibertsala da. Pertsona batek bere buruaz beste egiteko motibazioak ez dira oso desberdinak gaixotasun psikiatrikoak dituztenen eta normaltzat jotzen direnen artean. Arazoaren ikuspegi antropologikoa interesgarria izan daiteke.

**Hitz gakoak:** suizidioa; jokabidea; giza fenomenoa Es bien conocido que el suicidio es un fenómeno humano universal que ha estado presente en las distintas sociedades y que su consideración ha ido variando en función de diferentes principios filosóficos, postulados religiosos y aproximaciones intelectuales en cada cultura a lo largo del tiempo.

Para muchos filósofos de la antigüedad, la muerte voluntaria se inscribía en el problema de la libertad humana. Así, grandes filósofos como Séneca, Sófocles y Sócrates, se mostraban partidarios del suicidio; mientras que Pitágoras, Platón y Aristóteles proporcionaban argumentos en contra de este.

El cristianismo, a partir de San Agustín, sentencia que cualquier forma de suicidio se sitúa en contra de la ley natural y solo Dios puede disponer de la vida del hombre, llegando a condenar oficialmente a los suicidas, a quienes se excomulgaba, se negaba su enterramiento e incluso se confiscaba sus bienes.

En el siglo xx, lo más importante han sido los estudios de Emile Durkheim<sup>6</sup>, con una visión plenamente sociológica del problema o las aportaciones del psicoanálisis freudiano, del existencialismo y, por último, las investigaciones biológicas, que estudian cada vez con más rigor aquellos fenómenos que están en la base de la conducta suicida.

Para explicar el comportamiento suicida se han estudiado alteraciones de múltiples mecanismos biológicos y sus interrelaciones. Se han señalado en este sentido, alteraciones del metabolismo de la serotonina y el glutamato, así como alteración de los sistemas de respuesta al estrés o mecanismos tisulares, capaces de producir anormalidades morfológicas y funcionales en la materia gris y materia blanca de los sujetos suicidas. El desafío actual es comprender qué motivaciones y planteamientos existenciales empujan al hombre a desear la muerte.

Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que más de un millón de personas consuman el suicidio anualmente y que una cifra diez veces superior tiene ideación suicida, por lo que alcanza un notable decimotercer lugar como causa de muerte; la cuarta parte de quienes intentan suicidarse repiten su intento dentro de los siguientes doce meses y una décima parte de ellos logra su propósito en un plazo de diez años.

El suicidio es una conducta que se observa en muchas enfermedades mentales, pero también en muchos sujetos que difícilmente pueden ser catalogados como enfermos. Tanto enfermos como sanos comparten muchas de las motivaciones que los llevan al acto suicida. Quizás nadie como Barcia Salorio se ha ocupado más de proponer la necesidad de una *psiquiatría antropológica*, afirmando que el hombre es "el único ser que sabe de sí mismo y

reflexiona sobre su vida". En este trabajo, siguiendo a Demetrio Barcia Salorio², se analizan algunas de estas situaciones que pensamos son las fundamentales en relación con el suicidio: desesperación, desesperanza, soledad, cansancio de la vida.

Cada una de estas situaciones se encuentra con frecuencia en patologías psiquiátricas, especialmente las tres últimas con trastornos depresivos, adicciones y trastornos de ansiedad y adaptativos, pero no son específicas de ellas sino que deben ser vistas como conductas típicamente humanas. El hecho de que desde la psiquiatría se hayan analizado estas motivaciones con cierta frecuencia e intensidad facilita el abordaje, análisis y estudio de la conducta suicida en personas que no padecen sensu estricto un trastorno psiquiátrico.

La conducta suicida es un hecho frecuente y no solo entre los enfermos psiquiátricos. En España es la primera causa de muerte en población joven al haber disminuido la tasa de mortalidad por accidentes de tráfico de forma importante a lo largo de los últimos años. Sucede también que la motivación para el acto suicida no siempre se debe a un trastorno mental, sino que puede obedecer a una conducta voluntaria de la que es responsable una persona normal. Por eso, su análisis no solo corresponde a la psiguiatría que lo hace en el marco de las enfermedades psiquiátricas, tratando de correlacionar este hecho con ciertas características de las enfermedades mentales, sino que debe ser comprendida también desde otra perspectiva como puede ser la antropológica. En términos generales, excepción hecha de pacientes, por ejemplo, con esquizofrenia influidos por una orden delirante que contamina su capacidad volitiva y por tanto su conducta, podemos afirmar que las motivaciones para un suicidio, la mayoría de las veces, son las mismas en personas sanas que en enfermos psiquiátricos. Pensamos, en consecuencia, que el suicidio es un fenómeno humano y que su estudio puede hacerse también desde la antropología. Antropología en el marco de las humanidades como señaló Ortega y Gasset<sup>16</sup> y las ciencias humanas<sup>8</sup>, entendidas como ciencias que tienen al hombre por objeto, que es lo que hace en general la medicina que estudia al hombre como un animal más, aunque asumiendo su gran desarrollo y su enorme complejidad. Pero lo que verdaderamente separa las llamadas ciencias humanas de otras ciencias que tienen al hombre por objeto y que se podrían denominar ciencias del hombre, no es ni la trascendencia ni la complejidad del ser humano. La verdadera ciencia del hombre es la que se centra en el hombre, como ser que vive, habla y produce. La biología, la economía, la filología no son ciencias humanas, ni sus conocimientos saberes fundamentales en el terreno que hablamos. Respecto a esto, Foucault<sup>8</sup> señalaba "el hombre no es para las ciencias humanas este ser vivo que tiene una forma particular (una fisiología especial y una anatomía casi única), sino que es ese ser vivo que, desde el interior de la vida a la cual pertenece y por la que está atravesado todo su ser, construye representaciones, gracias a las cuales vive y a partir de las cuales posee esa extraña capacidad de poder referirse a la vida y lo mismo a la economía y al habla".

La antropología destaca la capacidad del hombre, su positividad, que le permite saber de sí mismo, es decir, saber qué es la vida, en qué consiste la esencia del trabajo y de qué manera siente y puede hablar. Es desde esta antropología, postula Demetrio Barcia², que se debe enfocar el problema del suicidio, para tratar de dilucidar qué planteamientos existenciales empujan al hombre a desear la muerte.

Por ello, sin perjuicio de que nuestra experiencia esté más vinculada al ejercicio de la psiquiatría, se pueden analizar, además de las motivaciones que empujan a los enfermos mentales al suicidio, otras motivaciones que empujan a lo mismo en personas teóricamente normales.

Decíamos que, en principio, existen las mismas motivaciones para el suicidio en personas "normales" que en pacientes psiquiátricos. El suicidio no es algo específico de la enfermedad mental.

Decía Laín Entralgo<sup>8</sup> que junto a los conocimientos morfológicos, fisiológicos y psicológicos que acompañaron al desarrollo de la medicina a lo largo del siglo xix, la inclusión del saber que proporciona la antropología debiera formar parte también de ese corpus de conocimiento de la medicina actual. Para Demetrio Barcia Salorio<sup>2</sup>, esta fundamentación antropológica de la medicina debe apoyarse en la observación del hombre enfermo. López Ibor<sup>11</sup> afirmaba que el dolor y el sufrimiento humano no eran solo *pathos*, sino también logos. Este logos y este *pathos* producen, sin duda, conocimiento no solo en quien lo padece sino también en quien, como el médico, acompaña al hombre en su sufrir.

Resulta por tanto de mucho interés profundizar en el conocimiento de las motivaciones de la conducta suicida estudiando aquellas que encontramos en la enfermedad mental, pero que son motivaciones humanas que aparecen también en el hombre sano. Si entendiéramos la enfermedad mental como una modalidad de la existencia humana, esta sería igual de comprensible o incomprensible que la conducta del hombre normal, solo que en algunos aspectos sería diferente. El estudio de las enfermedades mentales ayuda a comprender mejor al ser humano, pues lo que la enfermedad mental hace muchas veces no es sino aumentar, como si se tratara de una lupa, los matices que están en la base de la conducta y que en la normalidad pueden pasar desapercibidos.

Partiendo de la base de que cada sujeto es un caso único, de que cada conducta se da en un tiempo y en un espacio irrepetible, se pueden llevar a cabo algunos posibles análisis acerca de la conducta suicida. Se han diseñado dos modelos para explicar el suicidio. El modelo de estrés-diátesis se basa en rasgos peculiares de algunos individuos que los llevan a reaccionar de manera catastrófica ante las contingencias del medio ambiente. El modelo de proceso se apoya en la observación de que en numerosos casos hay una secuencia que va desde la ideación a la consumación del suicidio. La interacción entre variables disposicionales o de vulnerabilidad del sujeto y el entorno aumentan o disminuyen las probabilidades de aparición de la conducta suicida y en cada caso encontraremos diferentes condiciones. Si bien es verdad que el mundo de las contingencias es caótico e impredecible, aun así es posible describir variables importantes que explican mejor el comportamiento suicida. Algunos estímulos externos de la vida cotidiana como dificultades económicas, despido laboral, duelo, infidelidad, conflictos sociales, divorcios, desengaños amorosos, problemas físicos como enfermedades o dolor crónico, etc., asociados a variables cognitivas con función discriminativa como pensamientos de inseguridad, ineficacia, incapacidad, ruina, culpa, etc., se encadenan o condicionan a pensamientos con función amenazante como inviabilidad de soluciones, falta de alternativas, imposibilidad de escapar o evitar, etc., también a variables fisiológicas como ansiedad y angustia con alto grado de sufrimiento. A partir de aquí, empezará la elaboración de la ideación suicida que se seguirá o no de la conducta suicida también en función de determinadas circunstancias muy en relación con la vulnerabilidad del individuo y las circunstancias o acontecimientos externos que le rodean. Los pacientes que han intentado suicidarse tienen un peor funcionamiento neuropsicológico y presentan una mayor vulnerabilidad al suicidio<sup>7</sup>.

Un abordaje muy interesante, ya lo hemos dicho, es el que considera que la conducta suicida puede ser ordenada en cuatro estados de ánimo fundamentales: la desesperación, la desesperanza, la soledad y el cansancio de la vida.

La desesperación surge cuando alguien entiende que en la vida hay algo por lo que vale la pena luchar, pero no puede ser alcanzado a pesar de los esfuerzos realizados para obtener esto que es deseado vivamente.

Con frecuencia, los poetas reflejan bien estas situaciones:

Sin porvenir, sin gloria / Desesperado gimo, esclavo de la vida / En la prisión servil Mis días resbalan / Y solo sin ánimo la muerte pido al cielo / Con ansiedad febril

0

Murió, murió, y sin calma En tempestad violenta Maldigo ya la vida Sin mi perdido bien

(Antonio García Gutiérrez. 1813-1884. Recuerdos)

En estos tiempos, asolados por la COVID-19, con frecuencia reparamos acerca de lo importante que es tener salud. Si lo pensamos un poco, la salud es un "para qué", ya que no queremos vivir para estar sanos, sino que queremos estarlo para vivir. ¿Pero qué es este vivir? Pues probablemente la realización de determinados valores, entendiendo valores como algo valioso que da sentido a nuestra vida. Por tanto, hablamos de valores no necesariamente desde una estimación objetiva, dentro de una cultura determinada, y nos referimos más al plano subjetivo. La creencia de que hay cosas que valen la pena y la convicción de que hay que luchar, de que hay que esforzarse para alcanzar eso que para nosotros vale la pena, resultan del todo necesarias para no caer en la desesperación, constatando la propia incapacidad para alcanzar lo que tanto deseamos.

Sin embargo, esta experiencia no es la que suele presentarse en la enfermedad mental. A diferencia de en la desesperación, en las situaciones de desesperanza acontece que nada en la vida tiene valor, por lo que no valdría la pena vivir ni tendría sentido hacerlo. No habría nada que esperar en la vida. Podríamos decir que para el desesperanzado más que el hecho de vivir, lo que no vale la pena es el hecho de esperar. Esta experiencia sería la característica del enfermo deprimido pudiendo observarse también en adolescentes. En estos no suele haber un auténtico deseo de morir, sino la sensación de que lo que no pueden es vivir porque nada en la vida vale la pena. Es una situación de vacío existencial que genera un cansancio por vivir, una experiencia que también puede empujarles a la muerte. La creencia de que nada vale la pena esperar es propia de las personas deprimidas, de las personas que están tristes, pero sabemos que, además de una tristeza normal podemos encontrar una tristeza patológica que a su vez puede ser reactiva consecuencia de acontecimientos vitales desfavorables en cuya base está una alteración de los sentimientos, sería una tristeza con causa. Pero también sucede una tristeza sin causa, anclada en la vitalidad, una tristeza vital que se corresponde con los sentimientos vitales y se da en las depresiones endógenas<sup>19</sup>, también llamada depresión vital. Este concepto expresa muy bien cómo es el estado de ánimo del paciente afecto de depresión mayor o melancolía. El paciente vive su situación como una carga, como un peso difícil o imposible de soportar. El enfermo está muy afligido y siente una gran pesadumbre. Le falta el impulso que empuja a vivir. Tiene una inmensa desgana.

Muy bien expresado en el poema de Guadalupe Grande<sup>9</sup>, reciente e inesperadamente fallecida.

Junto a la puerta

La casa está vacía y el aroma de una rencorosa esperanza perfuma cada Rincón.

Quién nos dijo / Mientras nos desperezábamos al mundo Que alguna vez hallaríamos / Cobijo en este desierto.

Quién nos hizo creer, confiar, / -peor, esperar-Que tras la puerta, bajo la taza, / En aquel cajón, tras la palabra En aquella piel, / Nuestra herida sería curada.

Quién escarbó en nuestros corazones, / y más tarde no supo qué plantar Y nos dejó este hoyo sin semilla / Donde no cabe más

que la esperanza.

Quién se acercó después / Y nos dijo bajito En un instante de avaricia, que no había rincón donde esperar.

Quién fue tan impiadoso, quién, / Que nos abrió este reino sin tazas,

Sin puertas ni horas mansas / Sin treguas, Sin palabras con que fraguar el mundo. Está bien, no lloremos más, / La tarde aún cae despacio. Demos el último paseo / De esta desdichada esperanza.

El ser humano posee una fuerza interior que vive en el alma que brota, vibra y agita libremente, que de alguna manera está detenida en la depresión, con lo que la espontaneidad de la decisión, la capacidad de trazar contornos netos y rigurosos desaparece. Todo se convierte en fatiga e indiferencia. El hombre deprimido ya no es dueño de su vida, ya no participa en la marcha hacia adelante, los acontecimientos se enmarañan a su alrededor, no puede regir su vida y la tarea se eleva ante él como una montaña imposible de escala. El melancólico siente que no puede hacer nunca lo que debe ser hecho, percibe el abismo entre el ser y el deber ser, de ahí que con mucha frecuencia viva su existencia como culpa. Es lo contrario que percibe un paciente afecto de manía.

El enfermo deprimido también puede sentir la alteración del tiempo, como si uno se quedara retrasado respecto de sí mismo. Así suele ser la alteración del tiempo vivido que caracteriza del enfermo deprimido. Podemos representarnos el tiempo, pero normalmente no vivenciamos el transcurso real del tiempo ni el agotarse del tiempo porque la actividad, el impulso propio de la vida que decíamos empuja a la planificación y el proyecto de realización, hace que se enmascare la forma elemental del transcurso del tiempo. Pero la inhibición vital de la melancolía paraliza lo anterior con lo que la vivencia normal del tiempo se transforma en el sentido de que no solo se hace

consciente, sino que se convierte en "un estado permanente de conciencia". El paciente llega a concienciar el transcurso del tiempo. Es cuando siente que el tiempo se lentifica. No llegan las cosas de la vida –el momento de levantarse, la hora de comer, etc.- y en ocasiones el propio tiempo se detiene y con ello se detiene también el propio vivir, lo que es experimentado por el propio enfermo de modo angustioso. Finalmente, ese mundo inhóspito que se detiene se llena de acontecimientos y de cosas insignificantes, sin sentido. Cosas que no ocupan nuestra atención normalmente, salvo cuando se detiene y se percibe el tiempo como tal. Entonces el tictac del reloj, los ruidos de la lavadora, el zumbido de la lámpara de neón, etc., pueden pasar a primer plano y ocupar la conciencia cuando estamos muy cansados, nos sentimos solos, nos aburrimos o estamos angustiados.

El mundo pierde su unidad y sentido, por eso su carácter de vacío, extraño e inhóspito. Si el tiempo se detiene, nada puede ser organizado, nada puede ser proyectado, por lo que no se puede vivir. La vida tiene sentido en el actuar, en lo que se hace, en el llegar a ser. En el deprimido esto se pierde. Penetramos en nuestro futuro a través y por medio de nuestras intenciones, propósitos, planes y sobre todo de la esperanza. Tener esperanza implica una actitud positiva en la vida. Actuamos porque tenemos esperanza de alcanzar aquello que deseamos. En un mundo percibido como vacío, inhóspito y sin esperanza no es posible vivir porque se tiene siempre presente la muerte. Cierto que la muerte pertenece a la esencia misma del vivir y aunque no pensemos en ella está siempre presente, aunque como algo externo a la vida. Incluso la representamos como la Parca, personaje siniestro que aparece con la guadaña para segar la vida. Cada acto de amor cumplido, cada tarea realizada, cada actuación, deja algo de nosotros, algo ha muerto y ya no podrá ser repetido. Esta muerte inherente a nosotros crece en nuestro vivir cotidiano. Llegar a la plenitud, tener la vida colmada, querría decir que solo nos quedaría morir de tal manera que nuestro llegar a ser y nuestra muerte coincidieran.

El tener presente la propia muerte en la vida pone de manifiesto un proceso de maduración. Sin duda, reflexionar sobre la muerte es un ejercicio que puede ayudar a dar sentido a la vida. En el melancólico, el tiempo se ha detenido por lo que no puede proyectar su vida, está en el fin. Vive fisiológicamente pero está muerto en el impulso de llegar a ser. Su deseo de suicidarse significa paradójicamente un último esfuerzo para vivir superando su incapacidad por medio de asumir su propia muerte.

El tema de la soledad es complejo y ha merecido la atención de algunos autores españoles<sup>18</sup>. Existen muchas formas de soledad y no todas son negativas, en la medida que también hay una soledad buscada voluntariamente que se suele relacionar con la actividad creadora o el desarrollo

espiritual. Naturalmente, esta forma de soledad no supone dificultad psicológica alguna ni incapacidad existencial para interactuar con los demás<sup>15</sup>. Hay, sin embargo, personas que a lo largo de su vida han presentado dificultades para establecer vínculos adecuados con los demás, lo que les hace vivir con la amenaza constante de la soledad. Y a veces recurren al alcohol o las drogas para intentar mejorar su situación. Barcia<sup>3</sup> estudió en profundidad estos temas. Particularmente demostrativo es lo que sucede en el paciente alcohólico que cuando alcanza grados de dependencia importantes, a su deterioro físico une el deterioro familiar y social. Su pérdida de prestigio social y familiar aumenta. Su papel anterior se desmorona y en muchos casos ya deviene en algo irrecuperable, sin perjuicio de que alcance su abstinencia y estabilidad emocional. Es el inicio de su soledad, empieza a percibir el rechazo de los demás, a la que seguirá la desesperanza, se siente solo y sin proyecto de vida no debe resultar extraño que busque el suicidio y lo perciba como la única solución a su vida.

Hay personas que desde la infancia tienen problemas para relacionarse con los demás, por lo que no consiguen vínculos consistentes con los demás y en consecuencia experimentan, desde épocas tempranas, vivencias de soledad. Ello equivaldría de alguna forma a aumentar una cierta psicovulnerabilidad y, por tanto, aumentar la probabilidad de aparición de ideación o conductas suicidas en épocas posteriores.

Una cuarta situación que puede conducir al suicidio es el cansancio de la vida en el sentido de que hay personas que de una forma más o menos evidente sienten que la vida no vale la pena ser vivida. Sentimiento que como es lógico puede conducir al suicidio de una persona. A esto Lain Entralgo<sup>10,11</sup> lo llamó suicidio metafísico. Esta forma de suicidio suele ser la elegida desde planteamientos filosóficos e intelectuales y también por literatos. Unas veces se trata de la aceptación del destino cuando se llega a la conclusión de que su posición ética ante la vida le obliga a buscar la muerte. Sería el caso, por ejemplo, de personas ejemplares como Séneca. A su lado, los héroes de la literatura griega cuando, ante el adverso destino, la ira y el abandono de los dioses, eligen como bien inalienable lo más grande que hay en el ser humano: la aceptación heroica de su destino. Los héroes de la tragedia griega buscan lo bello y lo heroico sabiendo que no hay compensaciones en el más allá.

Otras veces es, como mostró Jean Paul Sartre<sup>18</sup>, la percepción de lo absurdo del vivir. Albert Camus<sup>5</sup> comenzaba su célebre ensayo *El mito de Sísifo* con una aseveración un tanto polémica: solo existía un problema filosófico verdaderamente serio y ese era el del suicidio. De esta forma plantea la filosofía del absurdo, que mantiene que nuestras vidas son insignificantes y no tienen más valor que el

de lo que creamos. El hombre absurdo o con una sensibilidad absurda es aquel que se muestra perpetuamente consciente de la completa inutilidad de su vida. Siendo el mundo tan fútil, Camus pregunta, ¿hay alternativa al suicidio?

Para otros como Rigaut<sup>17</sup>, el suicidio significaba una cierta vocación. Autor de Agencia general del suicidio que es una antología de la prosa poética del célebre escritor francés, vinculado al dadaísmo, que recoge textos de juventud, composiciones póstumas y una cuidada selección de aforismos y reflexiones en los que la muerte aparece como el acto de libertad más verdadero que uno puede llevar a cabo<sup>4</sup>. En el romanticismo podemos ver una protesta material contra el mundo abstracto, el romántico cree y busca algo que le dé sentido a la vida y cuando no lo encuentra se desespera. Mariano José de Larra se descerrajó un tiro en la cabeza en su propio domicilio, cuando tras perder la esperanza de construir una sociedad moderna, más justa y civilizada, recibió un definitivo desengaño amoroso. Fue, sin duda, un desesperado y un desesperanzado, en el sentido que estamos tratando aquí. Larra pasó con este final a ser el símbolo del escritor romántico, su lucha y rebeldía le llevaron a tan fatal decisión. Dicen que cuando el ataúd con sus restos se hallaba junto a la tumba, se acercó un joven pálido y delgado, de tan solo diecinueve años, a quien nadie conocía, que comenzó a leer una composición en honor del suicida:

> Este vago rumor que rasga el viento es la voz funeral de una campana, vano recuerdo del postrer lamento de un cadáver sombrío y macilento que en sucio polvo dormirá mañana...

No lo pudo concluir debido a la emoción, y el mismo cortejo fúnebre que acompañaba a Larra hasta el cementerio devolvió triunfante al nuevo poeta, José Zorrilla, que desde entonces se convertiría en el máximo representante de la poesía romántica española.

Los hiperrealistas adoptan una postura crítica espiritual contra la sociedad actual y se muestran incrédulos ante lo divino y lo humano. Es difícil saber lo que buscaba Édouard Levé<sup>12</sup> al quitarse la vida días después de entregar *Suicidio* a su editor. En la última página de *Autorretrato*, el narrador habla de un amigo que se pegó un tiro en la cabeza, aparentemente sin justificación. *Suicidio* va

a versar justamente sobre ese amigo, ese suicidio y ese mundo perdido y vuelto a encontrar en las infinitas esquinas del recuerdo y la obsesión. El relato está concebido en segunda persona y adquiere desde el principio un aire interrogativo y conjetural. Levé irá enjuiciando el hecho desde diferentes planos del sentimiento y el pensamiento, conformando un retrato muy vivo de su amigo muerto, pero ya pasada la mitad de la narración parece claro que se produce una osmosis entre Levé y el suicida, y que ya es Levé el que está hablando de sí mismo y de su posible muerte. Nos hallamos ante una obra donde lo especulado, lo deseado y lo temido parecen conformar una única naturaleza, casi un único destino. La vida y la obra de Levé espantan por su simetría, su limpieza, su redondez y su crueldad de samurái. Desde Yukio Mishima, novelista, ensayista, poeta y crítico japonés, considerado uno de los más grandes escritores de Japón del siglo xx, que preparó de forma meticulosa su muerte durante al menos cuatro años y se hizo el harakiri, no se conocía un empeño tan definitivo en hacer de la vida y la muerte una experiencia tan acoplada a la obra como las dos mitades de un lenguado o las dos caras de Jano. El estilo de Levé nació con este libro escrito en un lenguaje despojado de emociones, que va dibujando una imagen del mundo agobiantemente desnaturalizada, donde la vida significa muerte, pues se supone que solo muertos podremos "vivir" nuestro propio entierro. Serían, como se ha dicho, serenamente nihilistas, pero con un nihilismo intelectual desde una postura consciente y libremente adoptada. Donde la prospección de lo que debe ser la vida conduce a una concepción negativa de la misma. Pero también hay otro nihilismo más afectivo, es el de los que sienten que en la vida seguramente hay cosas que valen la pena, pero estas no están hechas para él y esto sería lo que llamamos cansancio de la vida, pero no cansancio de la vida en general, sino cansancio de su vida, la que le toca vivir a él.

Así las cosas, el desesperado siente que en la vida hay cosas que valen la pena, pero él no puede alcanzarlas, por más esfuerzo que haga; el desesperanzado siente que en la vida nada vale la pena por lo que esperar y el cansado de la vida es el que siente que en la vida hay cosas que valen la pena, pero para los demás, no para él. Lo que caracteriza a estos sujetos es la apatía, el desinterés, falta de ilusión por las cosas, no encontrar sentido a la vida, renuncia a proyectos sociales o profesionales, etc. Viven literalmente un vacío existencial.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Barcia D. La fatiga mental. *Med Esp.* 259: 5-15; 1960.
- 2. Barcia D. El suicidio como fenómeno humano. Archivos de Psiquiatría. 2000; 63: 135-151.
- Barcia D, Pelicier Y. L'ivresse et la solitude. Une pathologie de la rencontré. Les ivresses. Collection Psychologie. Bordeaux-Le Bouscat: L'esprit du temps; 1994.
- 4. Bitton JL. Jacques Rigaut. Agence générale du suicide. Voix d'encre; 2015.
- 5. Camus A. Le Mythe de Sisyphe. París: Gallimard; 1942.
- 6. Durkheim E. El suicidio. Madrid: Akal; 2012.
- 7. Fernández-Sevillano J, González-Pinto A, Rodríguez-Revuelta J, Alberich S, Gónzalez-Blanco L, Zorrilla I, Velasco A, López MP, Abad I, Sáiz PA. Suicidal behaviour and cognition. A systematic review with special focus on prefrontal deficits. *Journal Affective Disorders*. 2021; 278: 488-496.
- 8. Foucault M. Las palabras y las cosas: una arqueología de las ciencias humanas. Barcelona: Planeta; 1985.
- 9. Grande Aguirre de G. El libro de Lilit. Renacimiento; 199.
- 10. Laín Entralgo P. El cansancio de la vida y la desesperanza. En: Cansancio de la vida. Madrid: Karpos; 1975.
- 11. Laín Entralgo P. La espera y la esperanza. Madrid: Alianza Editorial; 1984.
- 12. Levé É. Suicidio. Madrid: 451 Editores; 2010.
- 13. López-Ibor JJ. Enfermedad, dolor y sufrimiento. Madrid: Instituto de España, Real Academia Nacional de Medicina; 1970.
- 14. Martín Pérez, V. Conducta suicida. Protocolo de intervención. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*. 2016: 2(1): 233-250.
- 15. Minkowski E. Le temps vécu. París: Presses Universitaires de France. Colección Quadrige, Número 0, julio 2013.
- 16. Ortega y Gasset J. El hombre y la gente. Obras completas. Tomo VII. Madrid: Alianza Editorial. Primera edición de 1983.
- 17. Rigaut Jacques. Le suicidé magnifique. París: Gallimard; 2018. [Versión Kindle]
- 18. Rodríguez Sacristán J. La experiencia de soledad. Real Academia de Medicina de Sevilla; 1987.
- 19. Sartre JP. L'être et le néant. París: Gallimard; 1943.
- 20. Schneider K. Patopsicología clínica. Paz Montalvo; 1951.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):72-78. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5011

# La histología en la historia de la medicina. Una breve reseña. I De los albores de la ciencia hasta la ilustración

Histology in the history of medicine. A brief overview. I From the dawn of science to Enlightenment

# Histologia medikuntzaren historian. Aipamen labur bat. I zientziaren hastapenetatik ilustraziora arte

# Enrique Hilario Rodríguez<sup>1</sup> y Antonia Álvarez Díaz<sup>2</sup>

- <sup>1</sup> Catedrático de Histología. Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea. Campus de Leioa. Bizkaia. Académico de Número y Vicepresidente de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.
- <sup>2</sup> Profesora Titular de Biología Celular. Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea. Campus de Leioa. Bizkaia.

Autor para la correspondencia Enrique Hilario Rodríguez enrique.hilario@ehu.eus

# **RESUMEN**

En estos dos artículos realizamos un breve recorrido lineal por una serie de acontecimientos y descubrimientos que, a nuestro juicio, han ido poniendo las piedras que han construido el edificio de la histología. En este primer artículo comenzamos en la Grecia antigua, momento en que nace la historia de la biología, la medicina, las matemáticas o, en una palabra, de la filosofía. Se pretende explicar la naturaleza con planteamientos ajenos a la presencia de dioses. Surge la necesidad de comprender la naturaleza de las cosas y para ello se habla de cuatro "raíces eternas", los cuatro elementos naturales: tierra, agua, fuego y aire, que son eternos, inmutables e indestructibles. La Edad Media se caracterizó en Europa por la decadencia de la cultura griega y romana y la penetración del cristianismo, produciéndose numerosos e importantes cambios que cristalizaron en el Renacimiento y la Edad Moderna.

Palabras clave: histología; constituyentes biológicos; historia de la medicina

#### **ABSTRACT**

In these two papers, we make a brief linear tour through a series of events and discoveries which, in our opinion, have laid the groundwork for the construction of the histology edifice. In the first article, we begin in ancient Greece, at the time in history when Biology, Medicine, Mathematics or what is now called Philosophy were founded. The aim was to explain nature with approaches that were beyond the presence of gods. The need to understand the nature of things arose and for this purpose, we mention the four "eternal roots", the four natural elements: earth, water, fire, and air which are eternal, immutable, and indestructible. The Middle Ages in Europe were characterized by the decadence of Greek and Roman culture and the spread of Christianity, where many major changes occurred which crystallized in the Renaissance and Modern Age.

**Keywords:** histology; biological constituents; history of medicine

#### **LABURPENA**

Bi artikulu horietan ibilbide labur lineal bat egin genuen, histologiaren eraikina egin duten harriak jarri dituzten hainbat gertaera eta aurkikuntzatan zehar, gure ustez. Lehen artikulu honetan antzinako Grezian hasi ginen, Biologiaren, Medikuntzaren, Matematikaren edo, hitz batean, Filosofiaren historia sortu zenean. Natura jainkoen presentziarekin zerikusirik ez duten planteamenduekin azaldu nahi da. Gauzen izaera ulertzeko beharra sortzen da eta horretarako lau "betiereko sustraiak" aipatzen dira, lau elementu naturalak: lurra, ura, sua eta airea, betierekoak, aldaezinak eta suntsiezinak direnak. Erdi Aroa, Europan, greziar eta erromatar kulturaren gainbeheragatik eta kristautasunaren sartzeagatik ezaugarritu zen, Errenazimentu eta Aro Modernoan kristalizatu ziren aldaketa garrantzitsu ugari gertatu zirelarik.

**Hitz gakoak:** histologia; osagai biologikoak; medikuntzaren historia

# INTRODUCCIÓN

El avance del conocimiento, a veces tan exuberante y a veces tan escaso, es un proceso continuo, en el que el método científico constituye una valiosa herramienta. En 1934 escribía Karl Popper¹: "La verdad no se descubre: se va descubriendo y este proceso no tiene fin. Ella es, por lo tanto, siempre, verdad provisional, que dura mientras no es refutada pues la ciencia no está cimentada sobre un terreno rocoso, sino que se eleva sobre un terreno pantanoso. La verdad no deja de ser una hipótesis, una teoría que pretende resolver un problema. Si la verdad no está sujeta a un examen del tipo ensayo y error que permita cuestionar su validez, la mecánica del conocimiento se ve trabada y este puede ser pervertido".

Oliver Sacks² en su pequeño e interesante libro de ensayos El río de la conciencia nos dice que "La historia de la ciencia y de la medicina se ha ido configurando a partir de rivalidades intelectuales que han obligado a los científicos a enfrentarse tanto a las anomalías como a las ideologías profundamente arraigadas". También nos advierte de que "algunos factores aislados deben de converger antes del avance creativo, y la ausencia (o insuficiente desarrollo) de cualquiera de ellos puede bastar para impedirlo. Algunos de estos factores son mundanos, tales como los fondos y las oportunidades suficientes, la salud, el apoyo social y la época en que uno ha nacido. Otros tienen que ver con la personalidad innata y la fuerza o la debilidad intelectual"<sup>2</sup>.

Para Karl Popper<sup>3</sup> "la construcción del conocimiento científico puede ser considerada como un sistema de teorías en las que trabajamos como los albañiles trabajan en una catedral". Siguiendo con Popper diremos que en esta construcción trabajan "el científico normal" que es "el profesional no revolucionario", es decir "el estudioso de la ciencia que acepta el dogma dominante del momento, que no desea desafiarlo", y el "científico extraordinario", pudiendo decirse que pocos de los científicos de los que la historia de la ciencia guarda memoria fueron "científicos normales".

Además, en el devenir del conocimiento, "en todo momento somos prisioneros atrapados en el marco general de nuestras teorías, nuestras expectativas, nuestras experiencias anteriores, nuestro lenguaje"<sup>3</sup>. Esto supone que, como ya apuntó Gunther Stent<sup>4</sup> en 1972, "en muchas ocasiones un descubrimiento es prematuro debido a que sus implicaciones no pueden relacionarse, mediante una serie de pasos lógicos y simples, con el conocimiento canónico aceptado". Por ello, estos descubrimientos "prematuros" al no tener un contexto adecuado resultan incomprensibles e ignorados en su tiempo, de manera que son rebatidos de manera apasionada y beligerante y quedan arrinconados y olvidados durante muchos años; a veces incluso para siempre.

Creemos que la histología es una de las piedras angulares de la medicina, y de la biología en general. Además, de la histología emana la ingeniería tisular, que aplica los principios de la ingeniería y de las ciencias de la vida al desarrollo de sustitutos biológicos que mantengan, mejoren o restauren la función de órganos y tejidos en el cuerpo humano. Posiblemente nuestra visión y percepción de la histología no sean totalmente imparciales, pero si uno se detiene y echa la vista atrás ve en la histología el eje sobre el que se ha vertebrado la búsqueda de la constitución del ser humano. En este trabajo realizamos un breve recorrido lineal por lo que creemos constituye el hilo conductor de esta búsqueda.

Desde un principio el hombre se ha planteado dudas e interrogantes acerca de numerosas cuestiones tales como de dónde venimos, dónde estamos, acerca de nuestra naturaleza y de qué hay más allá de la muerte. En resumen, de numerosas cuestiones que nos generan interés, ansiedad y miedo. Los humanos pretendemos dar respuesta y satisfacción a estos interrogantes y nos preguntamos acerca de la existencia de seres superiores, de dioses, del cosmos, de la muerte, del papel del hombre en este mundo y de numerosas cuestiones que nos permiten y facilitan la supervivencia. Hay numerosos ejemplos de cómo culturas muy aisladas geográficamente o incomunicadas llegaron a similares descubrimientos e invenciones (el uso del fuego, la fabricación de cerámica, la escritura, la domesticación de animales, la agricultura, los sistemas matemáticos de contar en base, etc.)5.

Unas invenciones se demuestran eficaces y otras no, lo que en definitiva determina que unas culturas progresen y otras no lo hagan. Ello también condicionará su continuidad o su sustitución por otras culturas. Sobre esta capacidad innata, o genética, se superponen el impulso creativo de ciertas culturas, la aparición de chispas o genios y, cómo no, los factores epigenéticos, de los entornos que hacen posible un avance no homogéneo, no lineal entre los diferentes pueblos que conforman la especie humana<sup>5</sup>. Hay pueblos que en un determinado momento se erigen como líderes, para después decaer y ser sustituidos por otros. También tenemos culturas o pueblos que nunca han mostrado tener ese impulso creador y que han ido siempre a remolque de otros pueblos; de los que han tomado sus

frutos. En este sentido, solo el impulso creador de algunas culturas, como la sumeria, la griega y la judeocristiana han marcado profundas diferencias con respecto al desarrollo de otras culturas, de otros pueblos.

#### **ALBORES DE LA CIENCIA**

En la decisiva época presocrática griega (s. v. a. C.) nace la historia de la biología, la medicina, las matemáticas o, en una palabra, de la filosofía. Se deja como pretécnica la era anterior a los griegos y comienza con ellos y en este momento el desarrollo racional (es el paso del mito al logos). El cambio de mentalidad producido en la Grecia presocrática supone que la ciencia deje de ser una cuestión mítica y mágica para convertirse en una cuestión técnica y racional. Se pretende explicar la naturaleza con planteamientos ajenos a la presencia de dioses y poniendo al hombre como eje central (para Protágoras (481-411 a. C.) "el hombre es la medida de todas las cosas". Surge la necesidad de conocer el cuerpo humano de un modo técnico, naciendo las primeras hipótesis sobre su constitución. El desarrollo de los conceptos de physis (naturaleza) y del logos (conocimiento) suponen el punto de partida de una concepción de la enfermedad como una alteración de mecanismos naturales, susceptible, por tanto, de ser investigada, diagnosticada y tratada, a diferencia del modelo mágico-teológico determinista predominante hasta ese momento.

Tras los primeros filósofos griegos, conocidos como los filósofos de la naturaleza, posiblemente sea con Empédocles (492-432 a. C.) con quien se produce un punto de inflexión en el pensamiento filosófico. La originalidad de su trabajo consistió en conciliar la necesidad y perennidad del ser con el devenir, con el transcurrir de todo. También compaginó la opinión de Parménides (515-470 a. C.) (nada puede cambiar) y la de Heráclito (540-480 a.C.) (todo cambia) llegando a la conclusión de que lo que hay que rechazar es la idea de que solo hay un elemento. Para responder a esta cuestión, nos habla de cuatro "raíces eternas", los cuatro elementos naturales: tierra, agua, fuego y aire, que son eternos, inmutables e indestructibles. Los cambios que se dan en la naturaleza se deben a que estos cuatro elementos se mezclan y se vuelven a separar, pues todo está compuesto de esos cuatro elementos. Lo que provoca el cambio son dos fuerzas cósmicas que él llama amor y odio. El amor tiende a unir los cuatro elementos, como atracción de lo diferente; el odio actúa como separación de lo semejante, dando lugar a la diversificación e individualización de las cosas.

La teoría de los cuatro elementos, que han de estar en armonía, permite elaborar una concepción de salud que tendrá amplia repercusión en la medicina griega posterior. Empédocles mostró un gran interés en la observación de la naturaleza y expuso originales concepciones sobre la evolución de los organismos vivos, la circulación de la sangre y la sede del pensamiento en el corazón; tesis acogida durante mucho tiempo por la medicina.

**Leucipo** (siglo v a. C.), que fue seguidor de Parménides, y su discípulo **Demócrito** (460-370 a. C.) fueron los fundadores de la escuela atomista. Su doctrina representa un primer intento de conciliar la pluralidad de las cosas y la unidad y permanencia del ser. Según ellos, todo se reduce a la unión y separación de los átomos, partículas primitivas e indestructibles. El devenir se explica por su composición y descomposición. Desde el punto de vista de la formación de los seres vivos, planteaban una teoría de la preformación según la cual estos estaban ya formados desde el primer momento, aunque con un tamaño muy pequeño.

Hipócrates (460-377 a. C.) planteó la teoría de los cuatro humores (sangre, bilis negra, bilis amarilla y flema). La sangre es caliente y húmeda como el aire, se localiza en el corazón y aumenta en primavera. La bilis amarilla es caliente y seca como el fuego, se localiza en el hígado y aumenta en el verano. La bilis negra es fría y seca como la tierra, se localiza en el bazo y aumenta en otoño. La flema es fría y húmeda como el agua, se localiza en el cerebro y aumenta en invierno. La enfermedad (nosas) sería consecuencia de la alteración (por exceso o por defecto) de alguno de ellos. Sobre esta base teórica, Hipócrates desarrolla un cuerpo teórico de fisiopatología (cómo se enferma) y de terapéutica (cómo se cura) basado en el ambiente (el aire) o la alimentación (la dietética).

Platón (428-347 a. C.) y su discípulo Aristóteles (384-322 a. C.) constituyen los pilares básicos sobre los que se han cimentado todos nuestros conocimientos filosóficos. Sus propias personalidades son paradigmáticas de dos diferentes formas de enfrentarse con la naturaleza. En Platón el núcleo principal de su pensamiento es el antagonismo entre el conocimiento verdadero y la mera opinión. Toda su obra representa la búsqueda de un valor absoluto, susceptible de unificar en un solo haz el ser y el existir. Aristóteles, por el contrario, trató de explicar científicamente la naturaleza siguiendo un proceso lógico.

Aristóteles crea el concepto de "parte similar", es decir, aquella constituida por partes cualitativamente iguales al todo, y el concepto de "partes disimilares", constituidas por la unión de partes similares. Un primer nivel en la composición de los seres vivos estaría formado por los cuatro elementos de Empédocles (agua, tierra, aire y fuego), similar en su valor a la composición química actual. El segundo nivel lo constituía para él los elementos homogéneos del organismo, es decir, aquellos elementos que bajo nuestro punto de vista constituyen las estructuras tisulares (visión histológica). El tercer nivel lo formarían las partes heterogéneas de los organismos (visión anatómica).

Frente a la teoría preformacionista de Leucipo y Demócrito, Aristóteles defendió la "teoría epigenética", considerando que los órganos no son heredados de los progenitores, sino que surgen como nuevos en el germen mismo, aunque por "generación espontánea", según la cual lo viviente y forme podría formarse de lo no viviente e informe.

Durante Antigua Roma (siglo I hasta el v), al igual que en otros ámbitos, la medicina fue una prolongación de la medicina griega antigua. Las grandes figuras de esta época como Plinio o Galeno suponen un aporte fundamental en la adquisición de conocimientos, pero su contribución a la teoría de la ciencia, al menos en el ámbito de la biología, no es comparable a la realizada mediante la analítica y la lógica por los aristotélicos.

#### LA EDAD MEDIA

Los cerca de mil años correspondientes a la Edad Media (476-1492) se caracterizaron en Europa por la decadencia de la cultura griega y romana y la penetración del cristianismo. Las escuelas catedralicias y escuelas monásticas que se formaron a partir del siglo vi, como consecuencia del colapso del Imperio romano de occidente obligó a la Iglesia a hacerse cargo de una formación que estaba reservada, en principio, para los futuros clérigos. La reforma gregoriana, que realmente ya había comenzado algunos años antes durante el pontificado del Papa León IX (1049-1054) y que lleva el nombre del Papa Gregorio vii (1073-1085)<sup>6</sup>, constituyó la primera gran revolución europea y fue continuada y consolidada por los eclesiásticos de la Abadía de Cluny. Después de la benedictina Orden de Cluny se incorporó a esta corriente la orden del Císter y más tarde (con el nacimiento de las órdenes mendicantes) los franciscanos (1209) y los dominicos (1216). Ante la incapacidad del clero secular, el obsoleto sistema monacal de los benedictinos (recluidos en sus monasterios) y la inhibición de los obispos, los monjes mendicantes asumen el compromiso de armonizar el mensaje cristiano con las nuevas realidades sociales; hecho que resultó fundamental en el desarrollo de la ciencia en Europa. En el ámbito intelectual y doctrinal la fe busca apoyo en la razón para poder comprender y explicar la naturaleza divina de Dios mediante la razón. Fruto del intento de unir el pensamiento filosófico y el pensamiento teológico para comprender y explicar las revelaciones sobrenaturales del cristianismo surge la escolástica (movimiento filosófico y teológico que intentó utilizar la razón, en particular la filosofía de Aristóteles, para comprender el contenido sobrenatural de la revelación cristiana: razón y fe) que se desarrolló durante la Edad Media en Europa occidental<sup>7</sup>. Los dominicos asimilaron la filosofía de Aristóteles a partir de las traducciones e interpretaciones islámicas de Avicena y Averroes, y entre sus miembros más destacados nos encontramos con el alemán San Alberto Magno (1193-1280) y su discípulo, el italiano Santo Tomás de Aquino (1225-1274). Este último es probablemente el máximo representante de la teología dominica y en general de la escolástica. En su obra Summa Theologiae fusionó y sintetizó los conocimientos y teorías de Platón y de Aristóteles con la Biblia y la fe cristiana para demostrar la existencia de Dios, y cuyas cinco vías (cinco pruebas de la existencia de Dios en forma de argumentos filosóficos) han sido la base fundamental de la filosofía cristiana durante muchos siglos<sup>7</sup>. Así, la demarcación entre filosofía y la fe religiosa llevada a cabo por Tomás de Aquino iniciará el proceso de independencia de la razón. La escolástica, en sus aspectos no teológicos, es decir científicos, significa el triunfo del método analítico ante la mística, el éxito de la ciencia exacta y conceptual sobre la intuición; en definitiva, la victoria del trabajo de Aristóteles frente a la genialidad platónica. Al final de la Edad Media ya no es posible separar drásticamente estas dos formas de estudiar la naturaleza.

Hasta el siglo xv, los conocimientos biológicos recibieron, a la vez, las observaciones y deducciones de personajes singulares y el saber universitario (que filtró y dio una forma científica a estas observaciones) avanzando en la elaboración de las ideas biológicas. Algunas cuestiones similia similibus curantur (los mismos medicamentos contra enfermedades análogas) de Paracelso o la ambición del teólogo **Thomas Lieber Erasto** (1524-1583) de separar ciencia e Iglesia (aproximándose a todo con un sentido crítico y así fundamentar los hechos en la experimentación más que en la fe o creencia) son principios de aceptación general en nuestros días.

Como hemos comentado, en la temprana Edad Media (justo tras la caída del Imperio romano de occidente: año 476) el conocimiento general, y el del médico en particular, se fundamentaba básicamente en los textos griegos y romanos supervivientes que quedaron preservados, y en muchos casos reinterpretados a la luz del cristianismo, en monasterios y otros lugares. De hecho, los escritos de Galeno adquieren en la Edad Media un valor canónico, convirtiéndose Galeno en autoridad absoluta, aunque sus descripciones se basaban en las disecciones de animales; pues en esa época las humanas estaban prohibidas<sup>5</sup>.

# EL RENACIMIENTO Y LA EDAD MODERNA

Al final de la Edad Media, **Paracelso** (1493-1541), pseudónimo del médico y alquimista suizo Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, que es un platónico en algunos aspectos de su pensamiento (solo la pro-

pia experiencia enseña), interpreta la evolución embrionaria desde un punto de vista epigenético y vitalista. De igual forma, Erasto, representante del saber oficial y universitario, considera superado en ciertos puntos a Aristóteles, no permitiendo que se le considere un escolástico.

Son conocidos los aires renovadores del Renacimiento (siglos xv y xvi: periodo de transición entre la Edad Media y los inicios de la Edad Moderna) que, además, se fundamentan en los avances en la disección de cadáveres humanos llevados a cabo, entre otros, por Mondino de Luzzi (1275-1326) así como en la observación de nervios, tendones, músculos, etc. De este modo, todo el saber anatómico de la época se refleja en el tratado de anatomía De Humani Corporis Fabrica de Vesalio. **Andrea Vesalio** (1514-1564) llevó a cabo numerosas disecciones, realizando las mayores investigaciones hasta la fecha, pero fue frecuentemente atacado por otros profesionales de la medicina porque sus resultados estaban en desacuerdo con los estudios de Galeno acerca de la anatomía humana. Así, se enfrentó con los grandes problemas de la época; por una parte, decidir entre lo que se veía indiscutiblemente en las disecciones humanas y lo que se leía en Galeno<sup>8</sup>.

Quizás la aportación más destacable de las ideas mecanicistas a la biología provenga del enunciado de la teoría fibrilar, propuesta por **Jean Fernel** (1497-1558) y **Gabriele** Falopio (1523-1562). El elemento fibra de Falopio es imperceptible visualmente y no se puede descomponer en otra fibra más fina. En asociaciones longitudinales se formarían los cordones o fibras visibles, y en asociaciones tridimensionales se formarían las masas sólidas. Así, la anatomía del cuerpo humano, tanto constructiva como funcional, aparece como "una edificación arquitectónica sólida, firme y susceptible de movimiento local" que no podía explicarse mediante una concepción humoral. La teoría fibrilar se sustentó durante los siglos xvII y xvIII en una serie de conocimientos obtenidos con técnicas macroscópicas entre los que destacan los aportados por Albrecht von Haller (1708-1777), resumidos en el siguiente axioma: "La fibra es para la fisiología lo que la línea es para la geometría"9. Todo ello determinó que en el siglo xvi comenzara a pensarse en la fibra como la unidad elemental en la composición del organismo.

Por un lado, se produjo una reactivación de las ideas epigenéticas y vitalistas y un nuevo resurgir de los métodos analíticos y lógicos, cuyos representantes más destacables son Cesalpino y Harvey. Por otro lado, basándose en el desarrollo adquirido por las matemáticas se desarrollaron las teorías mecanicistas de la vida. **Andrea Cesalpino** (1519-1603), profesional de la medicina, filósofo y botánico, admitía la idea de un principio único en el cosmos, factor de todos los fenómenos que en él ocurren, y de otro principio análogo en el hombre que dirige todas las funciones de su vida, y que denominó *ánima*. Como precursor del

médico sueco **Carl von Linneo** (1707-1778) y, por tanto, como uno de los fundadores de la moderna botánica, impulsó la idea básica de que la vida obedece a las mismas leyes, tanto en las plantas como en los animales y en el hombre y, por lo tanto, pueden y deben compararse las formas y las funciones de los animales más diversos.

**William Harvey** (1578-1657), decidido renovador de las ideas epigenéticas, consideró al huevo como primer elemento en el desarrollo de todos los animales y plantas, generalizando la tesis de que el *principio vital* que reside en el huevo fecundado posee la información que posteriormente determinará el orden de las partes que corresponde a la formación perfecta de los animales y de las plantas (lo que posteriormente August Weismann atribuirá a las células germinales). Describió correctamente, por primera vez, la circulación y las propiedades de la sangre al ser distribuida por todo el organismo gracias al bombeo del corazón<sup>10</sup>.

Una mecánica de trabajo similar a la desarrollada por Harvey llevó a **Francis Glisson** (1597-1677) a una nueva clasificación de los elementos del organismo, diferenciando materia y forma, rozando la que posteriormente sería considerada como anatomía comparada. Consideró a las partes de los seres vivos como "similares" (similares u homogéneas de Aristóteles), refiriéndose a aquellas que estarían determinadas por el material por el que han sido construidas y como "orgánicas" (disimilares o heterogéneas para Aristóteles) a aquellas definidas por la forma que adoptan. Glisson intentó probar que todos los fenómenos de los seres vivos, tanto animales como plantas, son evoluciones sucesivas de la energía fundamental de la naturaleza.

También durante el Renacimiento se formó otro movimiento científico que basó sus orígenes por un lado en la observación minuciosa de la realidad (como Vesalio) y por otro lado en la utilización del método escolástico (sin su componente teológico), pero basándolo en el importante conocimiento aportado por las matemáticas en aquel momento (por tanto, desprovisto de su orientación biológica). Los creadores de este movimiento científico (Galileo, Bacon, Kepler, Descartes o Newton) redujeron la biología a sus fundamentos mecánicos y, si por sus aportaciones al campo de la astronomía, la matemática o la mecánica, pueden ser considerados como los fundadores de la ciencia moderna, sus aportaciones no supusieron ninguna innovación en el campo de los principios ni de las leyes que gobiernan la naturaleza desde un punto de vista biológico. Sin embargo, no debemos olvidar que la ciencia actual surge del casamiento entre el modelo matemático (René Descartes) y la experimentación (David Hume) o diseño experimental.

En el siglo xvi, en pleno auge de la teoría fibrilar, se inició la era microscópica basada en la aplicación del microscopio

compuesto (que había sido ideado por los hermanos Hans y Zacharias Janssen) al estudio de los seres vivos.

Robert Hooke (1635-1703), valiéndose de un microscopio primitivo, examinó pequeños fragmentos vegetales. Observó que todos estaban constituidos por una especie de cavidades, las cuales en el caso del corcho se parecían a las celdas de los panales. Por ello, a las cavidades las denominó "células", nombre tomado del latín cellula que significa cámara pequeña. Hooke fue el primero en observar la estructura celular del tejido vegetal y, aunque no llegó a comprender el verdadero sentido de esta organización, describió con precisión los tabiques intracelulares. Marcello Malpighi (1628-1694) es considerado el fundador de la histología, por lo que también se le conoce como el padre de la histología. Tenía una gran capacidad de observación, siendo un estudioso de plantas, insectos, tejidos animales, embriones y órganos humanos al microscopio".

En 1672 el médico italiano **Marcello Malpighi** y el inglés Nehemiah Grew (1628-1711) describieron en los vegetales unos organismos elementales a los que denominaron utrículos, sáculos y vesículas, los cuales podían corresponder a las células. Grew también utilizó (1671) la palabra célula. **Anton van Leeuwenhoek** (1632-1723) reconoció la existencia de los glóbulos rojos de la sangre y describió los espermatozoides. Como preformacionista que era, los dibujó como hombrecitos diminutos con cabeza, tronco, manos y pies (homúnculos). A este respecto desearíamos añadir una descripción hecha por Paracelso que, a nuestro entender, ilustra acerca del conocimiento científico de la época y que nos muestra a grandes científicos haciendo a veces conjeturas poco afortunadas. Así, "el término homúnculo parece haber sido usado por primera vez por Paracelso, quien una vez afirmó haber creado un homúnculo al intentar encontrar la piedra filosofal. La criatura no habría medido más de 30 centímetros de alto y hacía el trabajo normalmente asociado con los 'golems' (seres animados fabricados a partir de materia inanimada). Sin embargo, tras poco tiempo, el homúnculo se volvía contra su creador y huía. La receta para crearlo consistía en una bolsa de carbón, mercurio, fragmentos de piel o pelo de cualquier humano o animal del que el homúnculo sería un híbrido. Todo esto había de enterrarse rodeado de estiércol de caballo durante cuarenta días, tiempo en el cual el embrión estaría formado en el seno de la Tierra"12.

La embriología adquiere un mayor desarrollo en esta época, potenciada por el invento del microscopio. **Francesco Redi** (1621-1697) fue el primero en combatir experimentalmente la creencia de la *generatio aequivoca* que perduraba desde Aristóteles. Según este autor, "todo lo vivo procede de lo vivo". La embriología antigua suponía que la primitiva masa embrionaria es homogénea e indiferenciada; la formación del embrión sería, por tanto, epigé-

nesis, la paulatina configuración orgánica de una materia originalmente informe.

Fabrizi d'Acquapendente (1533-1619), iniciador de la embriología moderna, pensaba que el orden de la morfogenia obedece a un principio arquitectural: en el embrión se formaría en primer lugar el esqueleto, luego los músculos y por fin las vísceras (1615). Dos van a ser los modos de entender el preformacionismo: el animaculismo y el ovismo. Según los animaculistas, con Nicolaas Hartsoeker (1656-1725) y Nicolas Andry (1658-1731) a la cabeza, el portador de la forma específica sería el espermatozoide; poco antes descubierto por Leeuwenhoek. En 1695, François de Plantade (1670-1741), que se autonombraba Dalenpatius, llegó a referir que había visto con el microscopio el desarrollo de los espermatozoides en el hombre, viendo cómo al princi-

pio se parecían a un renacuajo, pero después perdían el pellejo apareciendo debajo un hombrecito, en el cual se veían perfectamente dos manos, dos pies, el pecho y la cabeza. Según los ovistas, con **Antonio Vallisneri** (1661-1730) al frente, tal función sería cumplida por el huevo: en los ovarios de Eva, afirmaba con toda impavidez este autor, tuvo que hallarse individualmente preformada toda la humanidad<sup>9</sup>.

**Gottfried Wilhelm von Leibniz** (1646-1716), a través de sus discípulos preforma el pensamiento para que en el siglo XIX pueda surgir la teoría celular. El microscopio aún no se ha liberado de sus deficiencias técnicas, por lo que aporta empuje solamente a la anatomía microscópica. Se considera la fibra como un conjunto de átomos alineados y se le atribuye una nueva fuerza además de la mecánica, la irritabilidad.

# **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Popper K. Lógica de la investigación científica, 1934. Citado por Vargas Llosa M. La llamada de la tribu. Madrid: Alfaguara; 2018.
- 2. Sacks O. El río de la conciencia. Barcelona: Anagrama; 2019.
- 3. Popper K. La ciencia normal y sus peligros. En I Lakatos y A Musgrave (editores), *La crítica y el desarrollo del conocimiento científico*. Barcelona: Grijalbo; 1975.
- 4. Stent G. Prematurity and uniqueness in scientific discovery. Scientific American. 1972; 227: 84-93.
- 5. Hilario E. Construyendo una identidad y un futuro. Sociedad, ideario y medicina. Bilbao. Depósito Legal: BI1533-2014. ISBN: 978-84-697-1216-0. 2014.
- 6. "Reforma gregoriana". Wikipedia, Wikimedia Foundation, versión de 7 de septiembre de 2021, consultado el 5 de octubre de 2021, https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Reforma\_gregoriana&oldid=138185445
- 7. "Escolástica". Wikipedia, Wikimedia Foundation, versión de 4 de octubre de 2021, consultado 5 de octubre de 2021, https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Escol%C3%A1stica&oldid=138763794
- 8. Huard P e Imbault-Huart MJ. Prefacio a la obra *Andrés Vesalio-iconografía Anatómica*. Barcelona: Editorial Temis. Depósito legal: B. 22842-1983. 1983.
- 9. Radl EM. Historia de las teorías biológicas. Vol. 1. Hasta el siglo XIX. Madrid: Alianza Editorial; 1988. ISBN: 84-206-2553-9.
- 10. "William Harvey". Wikipedia, Wikimedia Foundation, versión de 4 de junio de 2021, consultado 5 de octubre de 2021, https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=William\_Harvey&oldid=136326935
- 11. "Marcello Malpighi". Wikipedia, Wikimedia Foundation, versión de 18 de septiembre de 2021, consultado 5 de octubre de 2021, https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Marcello\_Malpighi&oldid=138415208
- 12. "Homúnculo". Wikipedia, Wikimedia Foundation, versión de 22 de agosto de 2021, consultado 5 de octubre de 2021, https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Hom%C3%BAnculo&oldid=137829594

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):79-89. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5012

# Estado actual del diagnóstico y el tratamiento de los acúfenos

# **Current status of tinnitus diagnosis and treatment**

# Akufenosen diagnostikoaren eta tratamenduaren egungo egoera

Francisco Santaolalla Montoya<sup>1</sup>, José María Sánchez Fernández<sup>2</sup> y Ana Sánchez del Rey<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Hospital Universitario Basurto. Catedrático de Otorrinolaringología. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Académico de Número / Vicesecretario Contador y Tesorero de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.
- <sup>2</sup> Catedrático Emérito de Otorrinolaringología. Universidad del País Vasco UPV/EHU. Académico de Número / Expresidente de la Real Academia de Medicina del País Vasco / Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia.
- <sup>3</sup> Profesora Titular de Otorrinolaringología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

#### Autor para la correspondencia

Francisco Santaolalla Montoya francisco.santaolalla@ehu.eus

#### **RESUMEN**

Los acúfenos constituyen una entidad patológica de elevada incidencia que afecta gravemente a la calidad de vida de las personas que los sufren, y provoca negativos y gravosos efectos socioeconómicos. El mecanismo fisiopatológico de los acúfenos, su diagnóstico y, sobre todo, su tratamiento, no son todavía, hoy en día, bien conocidos. El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión de los aspectos más novedosos y de actualidad relativos al manejo de los acúfenos.

Palabras clave: acúfenos; vía auditiva; plasticidad

#### **ABSTRACT**

Tinnitus is a pathological entity with a high incidence rate that severely affects the quality of life of the people who suffer it, and it causes negative and expensive socioeconomic effects. To date, the pathophysiological mechanism of tinnitus, its diagnosis and, above all, its treatment, are not yet well known. The objective of this paper is to review the most innovative and current aspects related to the management of tinnitus.

**Keywords:** tinnitus; auditory pathway; plasticity

#### **LABURPENA**

Akufenoak intzidentzia handiko entitatea patologikoa dira. Akufenoak jasaten dituzten pertsonek bizi kalitate txarra daukate eta haien eragina oso kaltegarria eta negatiboa da sozioekonomiaren aldetik. Gaur egunean, akufenoen mekanismo fisiopatologikoa, diagnostikoa eta, batez ere, tratamendua ez dira oraindik ezagunak. Lan honen helburua akufenoen gaur egungoak berrikustea eta aztertzea da.

**Hitz gakoak:** akufenoak; belarri zarata; enztumen bidea; plastikotasuna

## 1. INTRODUCCIÓN

Se define el acúfeno como la percepción de un sonido por parte del paciente en ausencia de estimulación externa. No se trata, por tanto, de una entidad patológica, sino de un síntoma. Los efectos psicológicos de los acúfenos afectan gravemente a la calidad de vida de los pacientes (y sus familias), de modo que debe de ser considerado convenientemente, buscando sus posibles etiologías e indicando las medidas terapéuticas que permitan su desaparición o aumenten la tolerancia del mismo por parte del paciente.

La prevalencia de los acúfenos es muy elevada, ya que casi el 100% de las personas aisladas de estimulación auditiva externa los perciben, aunque solo una pequeña proporción de estos los escuchan en condiciones normales de la vida cotidiana. Es muy conocido, en este sentido, el experimento que Heller y Bergman¹ realizaron en el año 1953, cuando colocaron a 80 personas (se trataba de jóvenes estudiantes universitarios) con audición normal y sin acúfenos en una habitación a prueba de ruidos durante cinco minutos, y les pidieron que informaran sobre cualquier ruido que escucharan. El 93% dijeron que escuchaban zumbidos, un sonido pulsátil, silbidos en la cabeza o sonidos idénticos a los ruidos que refieren que perciben las personas que sufren de acúfenos.

Los acúfenos suponen un problema social evidente, teniendo en cuenta la perturbación de la vida normal que son capaces de producir. Un estudio epidemiológico llevado a cabo en Gran Bretaña demostró que alrededor del 10% de los adultos tenía o había tenido acúfenos prolongados espontáneos, mientras que alrededor de un 5% padecía una molestia moderada o pronunciada y un 5% alteraciones del sueño. Así mismo, cerca del 1% de los sujetos estimaba que los acúfenos perturbaban profundamente la calidad de vida y aproximadamente el 0,5% consideraba que reducían de forma significativa la capacidad de llevar una vida normal². Por otro lado, es evidente que se trata de una patología cuya incidencia aumenta con la edad de los sujetos, y que en la mayoría de los casos se encuentra asociada a la presencia de hipoacusia³.

### 2. CLASIFICACIÓN

Los acúfenos se pueden dividir en dos categorías, según se trate de acúfenos objetivos o subjetivos.

#### 2.1. Los acúfenos objetivos

Los acúfenos objetivos consisten en la percepción por parte del paciente de sonidos generados por su propio cuerpo, como pueden ser la percepción del latido cardiaco, de los pulsos arteriales, de ruidos articulares o de los movimientos respiratorios ventilatorios. En algunos pacientes estos ruidos pueden ser percibidos por el examinador.

Suele distinguirse entre aquellos que son pulsátiles y aquellos que no lo son, asignándoseles a los primeros un origen vascular. La lista de procesos vasculares que dan origen a los acúfenos pulsátiles es muy extensa y entre ellos podemos citar a las etiologías que aumentan la presión intracraneal, la arteriosclerosis carotidea, los tumores vasculares, los murmullos cardiacos o las fístulas arteriovenosas. En general, todas estas patologías son conducentes a aumentar las turbulencias del flujo sanguíneo, si bien en algunos casos los acúfenos pudieran producirse por el contacto directo de dichas estructuras vasculares con alguna estructura nerviosa de la vía auditiva. Los acúfenos pulsátiles solo podrán ser considerados como idiopáticos tras descartar otras posibles patologías mediante una exhaustiva exploración.

En cuanto a los acúfenos no pulsátiles, su causa más frecuente son las mioclonías del paladar, cuya aparición es intermitente en salvas de 20 a 400 contracciones por minuto. Llegan al oído a través de la trompa de Eustaquio en respuesta a los movimientos de la musculatura del velo del paladar, la cual se inserta en ella misma y en las proximidades. También son acúfenos objetivos no pulsátiles aquellos que están originados en la existencia de espasmos del músculo del estribo.

#### 2.2. Los acúfenos subjetivos

Los acúfenos subjetivos, también llamados esenciales, consisten en la percepción sonora sin la existencia de estímulo acústico exógeno o endógeno. Su incidencia es mucho mayor que la de los acúfenos objetivos, de hecho, constituyen más del 95% de los acúfenos y parece que está relacionada con la edad y con la presencia de déficit auditivos.

# 3. FISIOPATOLOGÍA DE LOS ACÚFENOS

El origen de este tipo de acúfenos es hoy en día desconocido, a veces se llaman idiopáticos, y se han publicado innumerables teorías para explicar los mecanismos fisiopatológicos que envuelven la presencia de los mismos, aunque no existe una unanimidad al respecto. No obstante, este ha de encontrarse obligatoriamente en alguna de las estructuras neurales o perineurales de la vía auditiva. Así, podemos suponer que la existencia de acúfenos tiene su origen: i) en el receptor auditivo (que incluye el oído externo, el oído medio y el órgano de Corti); ii) o en la vía auditiva (nervio auditivo, tronco del encéfalo, tálamo, corteza primaria o corteza secundaria o áreas de asociación); iii) o en ambos simultáneamente.

Por otra parte, los mecanismos de producción de los acúfenos serán distintos en función de las diferentes etiologías que los puedan originar. Entre las causas que pueden afectar al receptor auditivo provocando acúfenos se incluyen la existencia de cerumen, los procesos infecciosos del oído externo y medio, la otoesclerosis, la administración de medicamentos ototóxicos (como algunos antibióticos, AINE o quimioterápicos como el cisplatino), la presbiacusia, el trauma acústico o la enfermedad de Ménière. Algunas enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple y los tumores del ángulo pontocerebeloso, entre otros, también pueden provocar alteraciones de la vía auditiva<sup>4</sup>.

No obstante, uno de los interrogantes por aclarar en el mecanismo de producción de los acúfenos es la localización exacta del lugar de la vía auditiva donde se generan estos. Para ello existen distintas teorías.

# El origen periférico o coclear de los acúfenos

La existencia de patologías como la enfermedad de Ménière, en las que la hipoacusia evoluciona simultánea y proporcionadamente con acúfenos, sugiere que estos tengan un origen coclear o periférico. Al mismo tiempo, determinadas situaciones como la exposición a ruidos o a sustancias ototóxicas provocan una lesión más precoz y extensa en las células ciliadas externas (CCE) que en las internas (CCI). En esta línea, existen autores que consideran que el origen de los acúfenos está en un desacoplamiento mecánico entre las células ciliadas y la membrana tectoria<sup>5</sup>. Estas zonas de desacoplamiento se desarrollan

global o puntualmente en determinadas regiones de la cóclea, de forma que se producen modificaciones en la mecánica coclear activa y, como consecuencia de ello, una alteración en los procesos de transducción en las CCI.

#### El origen central de los acúfenos

#### A. Hipótesis mecanicista vascular

Según esta hipótesis, los acúfenos tendrían su origen en las estructuras vasculares próximas a la vía auditiva. En este sentido, Moller et al.6 aportan una serie de más de 70 pacientes con acúfenos graves e incapacitantes a quienes les practicaron una descompresión microvascular de la porción intracraneal del viii par craneal. Para ello realizaban una interposición de láminas de teflón entre el nervio auditivo y las estructuras vasculares adyacentes, de modo que los acúfenos desaparecieron totalmente en el 18% de los casos y mejoraron en el 33,3% de los pacientes.

#### B. Hipótesis moduladora del sistema eferente medial

Algunas teorías consideran que la actividad moduladora del sistema eferente sobre algunas áreas cocleares selectivamente alteradas podría participar en la generación del acúfeno. Así, en los casos de disfunción localizada de las CCE, se produciría una disminución de la información auditiva que surge de dicha región, lo cual desembocaría en una disminución del porcentaje de descarga de las fibras eferentes. Como esta inervación eferente es difusa, la desinhibición alcanzaría a las células intactas de regiones adyacentes, y desencadenaría un incremento de la actividad de base de las CCI en estas áreas cocleares vecinas de las lesionadas, pero con un funcionamiento normal. Este efecto podría ser magnificado por los centros superiores provocando la percepción del acúfeno<sup>7</sup>.

Por otro lado, la aparición y persistencia de acúfenos después de seccionar el nervio auditivo o destruir la cóclea, apuntan a que la génesis de estos es central. Además, determinadas investigaciones que analizan los cambios del flujo sanguíneo cerebral mediante tomografía de emisión de positrones (PET) sugieren que la actividad neural responsable del acúfeno se produce en la vía auditiva central, e incluso han comprobado que en las circunvoluciones cerebrales frontal media y temporal media del hemisferio derecho se detectan mayores modificaciones de señal de PET cuando varía la intensidad de los acúfenos<sup>8</sup>. En estudios radiológicos empleando la resonancia magnética funcional se han observado modificaciones de la señal a nivel del colículo inferior9. En este sentido, también se ha comprobado que, en ocasiones, tras lesiones cefálicas sin daño auditivo periférico aparecen acúfenos. La explicación de este fenómeno se basa en el síndrome de desinhibición, en el que se produce un fenómeno extracoclear de reducción en la actividad supresora eferente sobre las señales cocleares.

#### C. Hipótesis de la plasticidad del sistema nervioso central

En la actualidad, el concepto de plasticidad del sistema nervioso central (SNC) está vinculado con la posible modulación bidireccional (corticofugal-corticopetal) de la vía de información auditiva. Dentro de este circuito, hay que incluir a las vías reflejas y de asociación de la vía auditiva con el sistema eferente auditivo, el circuito límbico y los núcleos somatosensoriales craneofaciales. Bauer<sup>10</sup>.

Similitud entre los acúfenos y la percepción del dolor

Existen ciertas similitudes entre los acúfenos y el dolor fantasma de las extremidades amputadas. Flor et al.¹¹ comprobaron mediante magnetoencefalografía la existencia de una reorganización del córtex somatosensorial en los procesos de dolor fantasma provocados por la amputación del brazo. Mühlnickel et al.¹² observaron la correlación existente entre la intensidad de los acúfenos y la correspondiente representación en el córtex auditivo primario, de modo que la actividad cortical de los sujetos con acúfenos era mucho mayor que la de los sujetos normales sin acúfenos, cuando se les estimulaba acústicamente.

#### Acúfenos y sistema límbico

Una explicación muy empleada en la actualidad acerca de la fisiopatología de los acúfenos ha sido establecida por Jastreboff<sup>13-15</sup>, quien establece un esquema sobre una base neuroanatómica. Según Jastreboff, el acúfeno surge como consecuencia de una actividad nerviosa anormal en las vías auditivas, en las que hay que distinguir dos tipos de sistemas: sistemas auditivos y sistemas no auditivos. Los sistemas auditivos están constituidos por la cóclea,

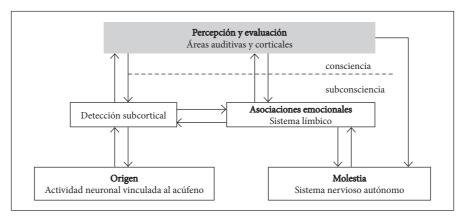
que es el receptor periférico, por los centros auditivos subcorticales y por la corteza cerebral auditiva. En los centros auditivos subcorticales se produce la detección, diferenciación y selección de la información, estableciéndose una comparación con los patrones ya aprendidos.

Los sistemas no auditivos tienen una especial importancia para Jastreboff y están constituidos por el sistema límbico, la corteza cerebral prefrontal y el sistema nervioso autónomo, los cuales están conectados estrechamente con la vía auditiva. El **sistema límbico** se relaciona básicamente con el control de las emociones y manifestaciones asociadas, y en él juega un papel destacable el hipocampo, que es una verdadera puerta de entrada al conjunto de los centros reguladores de las emociones y de los sistemas de memoria del sistema nervioso central. La **corteza cerebral prefrontal** es un área implicada en las interacciones plurisensoriales y en la influencia de las emociones en el comportamiento. Por último, el **sistema nervioso autónomo** es el responsable de las reacciones fisiológicas.

El modelo neurofisiológico de Jastreboff<sup>13-15</sup> se ilustra gráficamente en la Figura 1. Este esquema señala cómo la detección de los acúfenos puede incluso tener su origen en la actividad neuronal eléctrica normal del sistema auditivo, cuando los filtros de detección del subconsciente interpretan esta actividad con un significado negativo. Así, la desagradable percepción del acúfeno sería el resultado de la estimulación de los sistemas límbico y nervioso autónomo, fuera del sistema auditivo. En el caso de un acúfeno persistente, la actividad en los sistemas límbico y nervioso autónomo persistiría hasta que la respuesta condicionada adversa es reentrenada o reeducada.

#### D. Hipótesis mixta del origen de los acúfenos

Algunos estudios derivados de la administración de ácido acetilsalicílico en animales sugieren que existe tanto un



**Figura 1.** Esquema del modelo neurofisiológico de Jastreboff <sup>13-15</sup>. La percepción del acúfeno es el resultado de la estimulación de los sistemas límbico y nervioso autónomo fuera del sistema auditivo.

efecto periférico (coclear) como central (en el colículo inferior) y, por ello, vienen a señalar que los acúfenos podrían originarse en cualquier lugar de la vía auditiva<sup>16</sup>.

## 4. DIAGNÓSTICO

En primer lugar, se ha de realizar una correcta historia clínica seguida de una exhaustiva exploración. Así, se ha de investigar la existencia o no de antecedentes familiares de padecer acúfenos y antecedentes personales de empleo de ototóxicos, trauma acústico, exposición a ruidos, cirugía del oído o infecciones del oído. La existencia de patologías asociadas como la obesidad, hipertensión, anemia, arterioesclerosis, diabetes o hipertiroidismo también puede ser relevante. Así mismo, se ha de preguntar al paciente por las características del acúfeno: su intensidad, tonalidad, localización, duración, periodicidad, relación de aparición con algún tipo de actividad o movimiento, y si el ruido se asocia al ritmo cardiaco o no. Se debe investigar la existencia de otros síntomas audiovestibulares asociados como vértigo o hipoacusia. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, se propone la realización de una hematimetría completa, velocidad de sedimentación, electrolitos, glucosa y estudios lipídicos y de función tiroidea<sup>17,18</sup>. El examen físico debe de incluir una completa exploración ORL, prestando especial atención a la otoscopia y descartando la existencia de masas retrotimpánicas (glomus timpánico). También es fundamental aplicar un estetoscopio, normal o con amplificación, al conducto auditivo externo, mastoides, órbita, cráneo y cuello, con la intención de auscultar posibles lesiones vasculares pulsátiles. El practicar un examen de los pares craneales y la observación del nistagmo también son exploraciones que obligatoriamente se han de realizar.

A todos los pacientes habrá que practicarles un estudio audiológico completo, generalmente mediante la práctica de una impedanciometría con timpanograma y estudio del reflejo estapedial, una audiometría tonal liminar y una acúfenometría, para conocer las características de timbre o tono, intensidad, nivel mínimo de enmascaramiento, umbral de intolerancia, etc., del acúfeno<sup>17,18</sup>.

La realización de un estudio de potenciales evocados auditivos de latencia corta, de latencia media, corticales o cognitivos será una prueba diagnóstica de gran utilidad para determinar la localización topográfica de una posible lesión de la vía auditiva. Así mismo, el realizar un estudio de los potenciales auditivos evocados magnéticos, mediante el examen de la actividad de la corteza auditiva por promediación de la actividad eléctrica o magnética evocada en respuesta a estímulos auditivos repetitivos nos va a permitir determinar la existencia de diferencias en la actividad de las vías nerviosas auditivas<sup>12</sup>.

En cuanto al estudio radiológico, este es imprescindible cuando se trata de acúfenos objetivos pulsátiles (se sospecha un probable origen vascular). En estos casos, el diagnóstico se basa en la realización de una angiografía, mientras que la realización de un estudio ecográfico mediante doppler de las arterias cervicales también resulta de utilidad. En el caso de los acúfenos subjetivos estaría indicada la realización de TAC y RMN, con la intención de evaluar la existencia de patología del ángulo pontocerebeloso, fosa posterior y estructuras supratentoriales<sup>17</sup>. En el caso concreto de la sospecha de la existencia de un neurinoma del acústico, en pacientes con acúfenos e hipoacusia neurosensorial retrococlear unilateral, la prueba radiológica de elección será la realización de una RMN con gadolinio (Tabla 1).

Por otra parte, y en función de la etiología de los acúfenos objetivos, se podrá contemplar la existencia de diferentes aspectos clínicos que puedan ser de utilidad para su diagnóstico. Así, en la hipertensión benigna intracraneal, que es la causa más frecuente de los acúfenos pulsátiles, no existen signos focales neurológicos a excepción, en algunas ocasiones, de parálisis del vi o vii par craneal. Su causa parece ser la transmisión a través del LCR del pulso sistólico a los senos venosos, el cual modifica los flujos laminares de los mismos en flujos turbulentos.

Del mismo modo, entre las características del examen físico y radiológico del *glomus* timpánico, se incluye la existencia de un ruido que no se altera apreciablemente con la presión cervical, la posición de la cabeza o las maniobras de Valsalva. La timpanometría evidencia perturbaciones regulares, en las cuales se puede comprobar su relación con la frecuencia cardiaca. La otoscopia demuestra una masa pulsátil, que palidece al aplicar presión positiva con el otoscopio neumático. En estos casos, hay que realizar un estudio radiológico y arteriográfico antes de iniciar su tratamiento quirúrgico.

Por otro lado, las malformaciones arteriovenosas también dan lugar a acúfenos pulsátiles y su diagnóstico diferencial con los tumores vasculares resulta complicado. Se pueden diferenciar del *glomus* timpánico, atendiendo a su evolución, porque las malformaciones vasculares crecen rápidamente y suelen recidivar tras el tratamiento quirúrgico. En su rápido crecimiento chocan con las estructuras adyacentes deformándolas. Por otro lado, su localización más frecuente es en la fosa posterior, en las terminaciones de la arteria occipital y en el seno transverso.

En cuanto al diagnóstico de los acúfenos no pulsátiles, en el caso de las mioclonías del paladar, estas son fácilmente evidenciables mediante la escucha con el estetoscopio en el CAE, mediante timpanograma o electromiografía. Cuando se trata de acúfenos originados por el espasmo del músculo del estribo, su sintomatología es similar a la de

Historia clínica	<ul> <li>Motivo de consulta</li> <li>Antecedentes personales otorrinolaringológicos</li> <li>Antecedentes personales no otorrinolaringológicos</li> <li>Antecedentes familiares</li> </ul>			
Características clínicas del acúfeno	Tiempo de aparición, localización, modo de inicio, factores de aparición, tipo de acúfeno, número de acúfenos, secuencia de aparición, momento del día de mayor percepción, evolución, factores modificadores, tratamientos previos			
Exploración ORL	Otoscopia    Exploración otoneurológica    Rinología exploración tubárica    Faringolaringoscopia			
Exploración complementaria	<ul> <li>Cardiovascular: tensión arterial, auscultación cervical, ECG, eco-doppler de troncos supraórticos</li> <li>Pruebas hematológicas</li> </ul>			
Exploración cocleovestibular	<ul> <li>Audiometría tonal liminar</li> <li>Audiometría automática de Békésy</li> <li>Logoaudiometría</li> <li>Impedanciometría</li> <li>Reflejo estapedial</li> <li>Otoemisiones acústicas</li> <li>Electrococleografía</li> <li>Potenciales evocados auditivos</li> <li>Potenciales auditivos evocados magnéticos</li> <li>Exploración vestibular</li> </ul>			
Valoración psicoacústica	<ul> <li>Timbre o tonalidad</li> <li>Intensidad</li> <li>Nivel mínimo de enmascaramiento</li> <li>Inhibición residual</li> <li>Umbral de intolerancia</li> </ul>			
Valoración de incapacidad	Escalas analógicas     Cuestionarios de incapacidad (tinnitus handicap inventory)			
Exploración radiológica	<ul> <li>TAC</li> <li>RMN</li> <li>Angiografía convencional</li> <li>Angiorresonancia</li> <li>PET</li> </ul>			

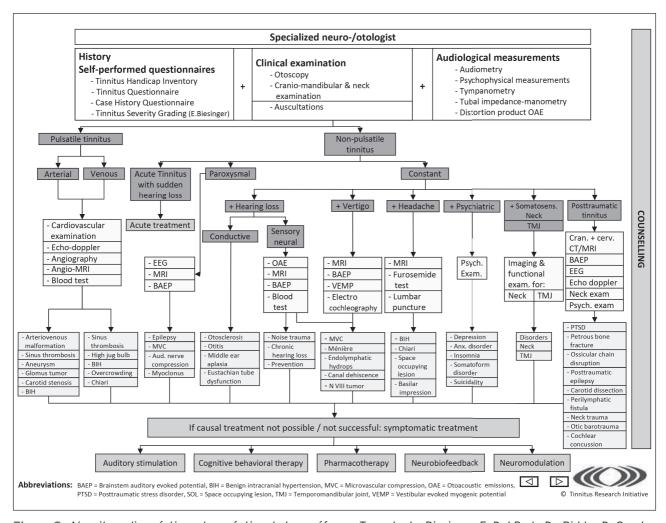
Tabla 1. Pruebas diagnósticas para realizar un estudio completo de los acúfenos.<sup>20</sup>

las mioclonías del paladar, con la salvedad de que no existe la contracción de los músculos del paladar. El paciente refiere que se trata de un ruido áspero, que retumba o cruje, y que a menudo se acentúa por el estímulo de ruidos externos tales como voces, crujidos de papel o el simple flujo del agua, de modo que su aparición tiene un carácter intermitente<sup>19</sup>. El diagnóstico incluye la práctica de una timpanometría y el estudio del reflejo estapedial, los cuales reflejarán la existencia de un prolongado aumento de la impedancia durante y después del estímulo.

A este respecto, la fundación *Tinnitus Research Initiative* ha desarrollado un flujograma o algoritmo, sencillo pero completo, para el diagnóstico de los acúfenos según su etiología (Figura 2).

#### 5. TRATAMIENTO

En muchos casos, los acúfenos pueden ser tratados con buenos resultados. Si es posible, se debe prohibir el



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico y terapéutico de los acúfenos. Tomado de: Biesinger E, Del Bo L, De Ridder D, Goodey R, Herraiz C, Kleinjung T, Lainez JM, Landgrebe M, Langguth B, Londero A, Paolino M, Questier B, Sanchez T, Searchfield G. Algorithm for the Diagnostic & Therapeutic Management of Tinnitus. Tinnitus Research Initiative TRI. Tinnitus Clinic Network. https://www.tinnitusresearch.net/index.php/for-clinicians/diagnostic-flowchart.

empleo de fármacos que provoquen acúfenos, como el ácido acetilsalicílico y algunos AINE. Cuando exista una causa conocida de los acúfenos se realizará un tratamiento etiológico, mediante intervenciones médicas o quirúrgicas concretas (estapedectomía, exéresis del neurinoma del acústico u otros) que resuelvan el origen de los mismos. No obstante, el tratamiento puede ser diferente en función de la etiología de los acúfenos.

En el caso de la existencia de **acúfenos objetivos** pulsátiles de origen vascular, el tratamiento podría consistir en la embolización selectiva de dichas estructuras. En el caso de la existencia de mioclonías del paladar su tratamiento consiste en el empleo de relajantes musculares como el clonazepam o el diazepam, líquidos calientes y tratamiento del estrés. La inyección de toxina botulínica en el músculo activo es efectiva en los casos graves. En el caso de los acúfenos no pulsátiles originados por el espasmo del músculo del estribo, el tratamiento primario consiste en el empleo de relajantes musculares (clonazepam o diazepam).

En el caso de los **acúfenos subjetivos** se han propuesto las siguientes opciones terapéuticas.

#### 5.1. Tratamiento farmacológico

En realidad, no existe ningún tratamiento farmacológico universalmente aceptado en el manejo del acúfeno. Al mismo tiempo, sí se ha demostrado, que algunos tratamientos constituyen un factor positivo en la percepción y evolución del acúfeno y que muchos enfermos han mejorado después de su empleo, aunque no cabría descartar que, en muchos casos, se haya tratado de un efecto puramente placebo. Así, se ha propuesto el empleo de fármacos tan diversos como los estimulantes del SNC, vasodilatadores y antisquémicos cerebrales, anestésicos, benzodiacepinas, antidepresivos, anticonvulsivantes, diuréticos y corticoides (Tabla 2).

# 5.2. Terapia de reentrenamiento de los acúfenos

En cualquier estado fóbico se debe utilizar un lento proceso de desensibilización, enfrentando al objeto temido y aprendiendo primero a tolerarlo y luego a aceptarlo como un fenómeno normal que no representa una amenaza.

Muchos aspectos del reentrenamiento del acúfeno son comunes a estas técnicas, en donde el éxito es resultado de un proceso de reaprendizaje. Una vez que el acúfeno pierde el significado siniestro, no importan su intensidad o lo desagradable que haya sido, puesto que el acúfeno realmente comienza a disminuir, y en muchos casos el paciente puede llegar a no escucharlo durante largos periodos de tiempo.

Cuando hablamos de reentrenamiento, no hablamos simplemente de un ejercicio de aprendizaje abstracto, sino de un proceso de reeducación de los sistemas no auditivos constituidos por el sistema límbico, la corteza cerebral prefrontal y el sistema nervioso autónomo, y de sus conexiones con la vía auditiva<sup>13-15</sup>. Dicho reentrenamiento deberá estar dirigido por profesionales con experiencia y que formen parte de un grupo multidisciplinario, e implica, en primer lugar, saber lo que realmente causa

el acúfeno. Esto comienza con un examen adecuado realizado por un especialista en otorrinolaringología, seguido de una explicación completa de qué es lo que está pasando en el oído y en el cerebro para que se produzca el sonido del acúfeno. De este modo el paciente aprenderá que los acúfenos son en realidad señales eléctricas procedentes de algún punto de la vía auditiva y que, a lo mejor, siempre han estado ahí.

La presencia de cualquier estímulo continuo generalmente resulta en un proceso llamado habituación, por medio del cual el individuo responde menos y menos al estímulo en la medida que no tenga ningún significado negativo. La etapa final de este proceso se produce cuando la señal no se detecta más y las neuronas corticales no responden. Con respecto al acúfeno, esto implica que no se oye más, aunque se trate de escucharlo. Esto es lo que se puede lograr con la terapia de reentrenamiento. Como el proceso es largo (aproximadamente dos años), durante las etapas iniciales el acúfeno se torna gradualmente menos molesto, pero puede seguir percibiéndose como un sonido fuerte. Este proceso se denomina habituación a la reacción. Posteriormente, el acúfeno es más suave durante periodos de tiempo más largos y eventualmente desaparece o se convierte en una parte natural del "sonido del silencio" del entorno (habituación a la percepción).

En algunos casos, como en la enfermedad de Ménière o en el trauma acústico, los cambios de la función del oído interno pueden realmente provocar o aumentar el acúfeno, sin embargo, la terapia de reentrenamiento seguiría siendo útil, puesto que es eficaz independientemente del factor detonante.

Grupo	Fármacos	
Estimuladores del SNC	<ul> <li>Vasodilatadores: nimodipina, histamina</li> <li>Antihistamínicos: clorfeniramina</li> <li>Antisquémicos: <i>Gingko biloba</i>, trimetazidina</li> <li>Hemorreológicos: pentoxifilina</li> <li>Antivertiginosos: betahistina</li> </ul>	
Anestésicos	Lidocaína y tocainida	
Benzodiacepinas	Clonazepam, alprazolam	
Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos: nortriptilina	
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	
Antagonistas del glutamato	Caroverina, ácido glutámico	
Diuréticos	Furosemida	
Corticoides	Metilprednisolona, dexametasona	
Otros	Melatonina, misoprostol	

**Tabla 2.** Relación de fármacos propuestos en el tratamiento de los acúfenos.<sup>20</sup>

#### 5.3. Generadores de ruidos de banda ancha

Los pacientes que sufren acúfeno deberían evitar el silencio absoluto. Para ello, en algún momento, se ha considerado muy útil el enmascaramiento del acúfeno, en cuanto a que impedía la percepción del mismo. En realidad, esto resultó ser contraproducente ya que el acúfeno, el objeto del ejercicio de habituación, debe ser audible para que se lleve a cabo la habituación y la habituación de cualquier señal no puede ocurrir si no se la percibe. Así, los generadores de ruidos de banda ancha (mal llamados "enmascaradores"), tienen un rol diferente y si se utilizan en intensidades bajas por debajo de la intensidad del acúfeno, se pueden lograr mejores resultados y a plazos más largos. Los sonidos de banda ancha contienen todas las frecuencias y, por lo tanto, estimulan suavemente todas las células nerviosas en estas redes subconscientes, facilitando una programación de tal manera que las señales del acúfeno no se detecten más.

Por otro lado, los generadores de ruidos de banda ancha también reducen el contraste entre el acúfeno y el silencio total, y proporcionan una reducción temporal del estrés provocado por el acúfeno. No obstante, no se logrará una habituación a largo plazo sin otros elementos esenciales de la terapia de reentrenamiento de los acúfenos antes descrita, de modo que la combinación de ambas terapias constituye la mejor opción terapéutica.

En este mismo sentido, la terapia Widex Zen mediante el empleo de tonos fractales es un innovador y eficaz tratamiento para aliviar los acúfenos. Se trata de una terapia clínicamente probada que ha mejorado el nivel de tolerancia al acúfeno y por lo tanto la calidad de vida del 75-80% de los pacientes que la han empleado<sup>21</sup>.

#### 5.4. Adaptación audioprotésica

Una manera en la que el mismo oído realmente contribuye al acúfeno es cuando hay pérdida de la audición dado que toda intención de "esfuerzo para escuchar" puede aumentar la amplificación de las señales de sonido en la parte subconsciente del cerebro e incrementar la facilidad de detección de las señales del acúfeno. Por esta razón, es importante corregir cualquier pérdida de la audición significativa con dispositivos apropiados, como parte del tratamiento total del acúfeno. Hay que tener muy en cuenta que el empleo de prótesis auditivas inadecuadas y aplicadas incorrectamente por profesionales que no están habituados al tratamiento del acúfeno podría empeorarlo.

#### 5.5. Tratamiento quirúrgico

En ocasiones, y en función de la etiología del acúfeno, se ha intentado el tratamiento quirúrgico del mismo mediante la práctica de laberintectomías, neurectomías cocleares o la descompresión del viii par craneal. En líneas generales, parece que estas cirugías no constituyen un tratamiento recomendable<sup>20</sup>, puesto que sus resultados suelen ser impredecibles (a veces incluso empeora el acúfeno) y, además, la pérdida de audición que suelen provocar dificulta el empleo de la terapia de reentrenamiento.

#### 5.6 Neuromodulación

Últimamente se han puesto de moda, y se discute, la utilidad de aquellos tratamientos que, mediante el empleo de aparatos e instrumentos, puedan influir directamente en los patrones de estimulación central y reorganización de las cortezas auditivas primaria y secundaria vinculados al padecimiento de los acúfenos, la llamada neuromodulación<sup>22</sup>. Estos pueden actuar:

#### 5.6.1. Sobre el oído interno

Electroestimulación coclear

Se puede realizar a través del canal auditivo (no invasivo) o con un electrodo de aguja intratimpánico (comparable a la prueba del promontorio). Su efecto es como mucho temporal y no existen evidencias de su eficacia<sup>23</sup>.

Láser

No tiene efecto terapéutico sobre los acúfenos. La terapia con un láser de baja potencia que, en teoría estimula energéticamente el oído interno, está en el mercado desde hace más de 30 años y es completamente ineficaz. Su utilidad nunca ha sido probada y estudios recientes confirman reiteradamente su ineficacia<sup>24,25</sup>.

#### 5.6.2. Sobre la corteza cerebral

Estimulación magnética transcraneal (EMT)

Es una forma no invasiva de estimulación de la corteza cerebral y constituye una herramienta llena de posibilidades de estudio e investigación en el ámbito de las neurociencias, así como para el tratamiento de diversos padecimientos y trastornos neuropsiquiátricos. Permite la estimulación incruenta del tejido nervioso (corteza cerebral, médula espinal, vías motoras centrales y nervios periféricos), sin dolor, y permite interferir de forma controlada la actividad normal del cerebro humano. Asimismo, se sospecha que la EMT tiene efectos neuroprotectores que inciden muy favorablemente en la modulación de la plasticidad cerebral, que se refiere a la capacidad del cerebro para renovar o reconectar circuitos neuronales y, con ello, adquirir nuevas habilidades y destrezas y preservar la memoria<sup>26,27</sup>.

La EMT se basa en el principio de inducción electromagnética descrito por Michael Faraday en el año 1838. Para ello,

se aplica una corriente eléctrica de determinada fuerza y duración procedente de una bobina de estimulación ubicada sobre el cuero cabelludo, lo cual genera campos magnéticos que penetran hasta el cerebro con una atenuación insignificante. Estos campos magnéticos inducen una corriente eléctrica en el tejido neural, cuyo volumen depende de la forma y tamaño de la bobina de estimulación, de la fuerza (intensidad) del campo magnético y de la frecuencia y la duración de los pulsos magnéticos producidos. Estos pulsos magnéticos de intensidad específica producen una despolarización selectiva de neuronas de la corteza cerebral situadas entre 1,5 y 2 cm por debajo del cráneo.

La aplicación de la estimulación magnética transcraneal requiere del empleo de un transductor que se aplica sobre el cuero cabelludo. Quien efectúe la sesión de tratamiento puede controlar la posición del transductor, la focalización, la intensidad y la frecuencia del estímulo. En el caso de la estimulación de la corteza cerebral, la posición debe ser perpendicular al surco central, fluvendo diagonalmente de atrás hacia adelante. La intensidad se regula cambiando la intensidad de la corriente que fluye por el transductor, lo cual modifica la magnitud del campo magnético inducido y, por lo tanto, del campo eléctrico secundario inducido. El foco depende de la forma del transductor, ya sea en forma de ocho o circular. El primero permite una estimulación más focalizada, permitiendo un mapeo más fino de la representación cortical. El segundo induce un campo eléctrico distribuido más ampliamente permitiendo la estimulación simultánea de ambos hemisferios, lo cual es muy útil en estudios de tiempos de conducción. La frecuencia del estímulo (pulsos simples, apareados o repetitiva) puede ser modificada para lograr diferentes efectos sobre una región determinada del cerebro<sup>27</sup>.

En cualquier caso, se trata de una técnica no invasiva, que no requiere cirugía ni requiere sedación o anestesia. No obstante, la presencia, duración e intensidad de los efectos diferidos de la EMT y sus bases neurofisiológicas continúan siendo objeto de controversia. Ciertos parámetros/aspectos de la EMT tienen que ser mejor analizados: la frecuencia, la duración y el número de sesiones de tratamiento y los factores intrínsecos del paciente que deben

ser mejor entendidos. Y, probablemente, la EMT tenga que guiarse por neuroimagen (EEG, RMNf, PET) para mejorar las estrategias de focalización del tratamiento y así maximizar la precisión de la intervención y controlar en tiempo real los parámetros de estimulación y su eficacia.

Respecto a los resultados obtenidos hasta la fecha con la EMT, estos son muy limitados y existen publicaciones con hallazgos y conclusiones controvertidas e incluso contradictorias. Mientras que algunos autores indican que la EMT puede ser efectiva y segura en el tratamiento alternativo de los acúfenos (y también de algunas enfermedades neurológicas: Parkinson, depresión, síndrome del miembro fantasma, esquizofrenia, epilepsia), otras publicaciones concluyen que no se puede demostrar en absoluto que sea un método eficaz que provoque ninguna mejoría en el padecimiento de los acúfenos<sup>28-33</sup>. Por tanto, no creemos que en la actualidad la EMT deba reemplazar a las estrategias eficaces de gestión de acúfenos ahora disponibles, pero sí que podría aumentar el arsenal de terapias existente y proporcionar una opción más para el abordaje de pacientes que no responden favorablemente a otros tratamientos.

#### Electroestimulación de la corteza cerebral

Consiste en aplicar estímulos eléctricos en las estructuras corticales y tiene como objetivo influir en la actividad eléctrica aberrante de la corteza cerebral vinculada a los acúfenos. La estimulación se puede aplicar de dos formas: transcutánea o directamente mediante la aplicación de implantes en la corteza (lo cual presenta aspectos éticos considerables). En este contexto, la llamada estimulación cerebral profunda (deep brain stimulation), para la cual se implanta un generador de impulsos eléctricos en estructuras cerebrales (marcapasos cerebral) ha generado algunas expectativas. Si bien esta terapia tiene efectos positivos en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson refractaria, todavía no se ha investigado de manera rigurosa su utilidad en los acúfenos debido a su elevada invasividad (se describen complicaciones graves vinculadas al implante de electrodos intracraneales). La eficacia de la electroestimulación cerebral para el tratamiento de los acúfenos presenta hasta ahora pocos y también controvertidos resultados, por lo que su empleo parece ser que no vaya a ser relevante, dado que la EMT es significativamente menos invasiva<sup>34-35</sup>.

# BIBLIOGRAFÍA

- 1. Heller MF, Bergman M. Tinnitus aurium in normally hearing persons. Ann Otol. 1953; 62(1): 73-83.
- 2. Folmer R, Griest S. Tinnitus and insomnia. Am Otolaryngol. 2000; 21: 287-93.
- 3. Tyler, RS, Babin RW. Tinnitus. En: Cummings (editor), Otolaryngology Head and Neck Surgery (2nd ed.). Mosby; 1993.
- 4. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus. N Engl J Med. 2002 Sept 19; 347(12): 904-10.

- Tonndorf J. Acute cochlear disorders: the combination of hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1980; 89: 353-358.
- 6. Moller MB, Moller AR, Jannetta PJ, Jho HD. Vascular Decompression Surgery for Severe Tinnitus: Selection Criteria and Results. *Laryngoscope*. 1993; 103: 421-427.
- 7. Hazell JWP, Jastreboff P. Tinnitus. I: auditory mechanism: a model for tinnitus and hearing impairment. *Journal of Otolaryngology*. 1990; 19: 1-5.
- 8. Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, Johannsen P, Ovesen T, Stodkide-Jorgensen H, Gjedde A. Positron emission tomography of cortical centers on tinnitus. *Hear Res.* 1999; 134(1-2): 133-144.
- 9. Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ, Levine RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol*. 2000; 83(2): 1058-1072.
- 10. Bauer CA. Mechanisms of tinnitus generation. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2004; 12: 413-417.
- 11. Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. Nature. 1995; 375: 482-484.
- 12. Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 10340-10343.
- 13. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanism of generation and perception. Neurosci Res. 1990; 8: 221-254.
- 14. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL. Neurophysiological approach to tinnitus patients. The Am J Otol. 1996; 17: 236-240.
- 15. Jastreboff PJ, Hazell JWP. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. Br J Audiol. 1993; 27: 1-11.
- 16. Seidman MD, Jacobson GP. Update on tinnitus. Otolaryngol Clin North Am. 1996; 29(3): 455-465.
- 17. Noell CA, Meyerhoff WL. Tinnitus. Diagnosis and treatment of this elusive symptom. Geriatrics. 2003; 58(2): 28-34.
- 18. Sismanis A. Pulsatile Tinnitus. The American Journal of Otology. 1998; 19: 472-477.
- 19. Marchiando A. Tinnitus Due to Idiopathic Stapedial Muscle Spasm. Ear, Nose, and Throat Journal. 1983; 62: 8-13.
- 20. Herraiz Puchol C, Hernández Calvín FJ. Acúfenos. Actualización. Barcelona: Ars Medica; 2002.
- 21. Herzfeld M, Enza C, Sweetow R. Clinical trial on the effectiveness of Widex Zen therapy for tinnitus. Hear Rev. 2014; 21: 24-29.
- 22. Hesse G. Evidence and evidence gaps in tinnitus therapy. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2016; 15.
- 23. Perez R, Shaul C, Vardi M, Muhanna N, Kileny PR, Sichel JY. Multiple electrostimulation treatments to the promontory for tinnitus. *Otol Neurotol.* 2015; 36(2): 366-372.
- 24. Goodman SS, Bentler RA, Dittberner A, Mertes IB. The effect of low-level laser therapy on hearing. *ISRN Otolaryngol.* 2013; 2013: 916370.
- 25. Ngao CF, Tan TS, Narayanan P, Raman R. The effectiveness of transmeatal low-power laser stimulation in treating tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271(5): 975-980.
- 26. Calvo-Merino B, Haggard P. Estimulación magnética transcraneal. Aplicaciones en neurociencia cognitiva. *Rev Neurol.* 2004; 38(4): 374-380.
- 27. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology (Elsevier Ltd)*. 2003; 2(3): 145-156.
- 28. Piccirillo JF, Kallogjeri D, Nicklaus J, Wineland A, Spitznagel EL Jr, Vlassenko AG, Benzinger T, Mathews J, Garcia KS. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus: four-week stimulation trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 139(4): 388-395.
- 29. Hoekstra CE, Versnel H, Neggers SF, Niesten ME, van Zanten GA. Bilateral low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the auditory cortex in tinnitus patients is not effective: a randomised controlled trial. *Audiol Neurootol.* 2013; 18(6): 362-373.
- 30. Bilici S, Yigit O, Taskin U, Gor AP, Yilmaz ED. Medium-term results of combined treatment with transcranial magnetic stimulation and antidepressant drug for chronic tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272(2): 337-343.
- 31. Peng Z, Chen XQ, Gong SS. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 147(5): 817-825.
- 32. Muller PA, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature. *Brain Stimul.* 2012; 5(3): 320-329.
- 33. Soleimani R, Jalali MM, Hasandokht T. Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016; 273(7): 1663-1675.
- 34. Frank E, Schecklmann M, Landgrebe M, Burger J, Kreuzer P, Poeppl TB, Kleinjung T, Hajak G, Langguth B. Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study. *J Neurol.* 2012; 259(2): 327-333.
- 35. Coenen VA, Amtage F, Volkmann J, Schläpfer TE. Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112(31-32): 519-526.

Rev Real Acad Med País Vasco. 2022;1(1):90-95. doi: 10.53244/RAMPV.2021.01.01.5013

# ¿Continúa siendo la obesidad en la infancia y adolescencia un problema en nuestro entorno?

Is obesity in childhood and adolescence still a problem in our surroundings?

Haurtzaroan eta nerabezaroan obesitatea arazo al da oraindik gure ingurunean?

Carmen Pérez Rodrigo

Académica electa Real Academia de Medicina del País Vasco (RAMPV-EHMEA).

#### Autora para la correspondencia

Carmen Pérez Rodrigo carmenperezrodrigo@gmail.com

#### **RESUMEN**

La obesidad es un problema de salud pública y un importante factor de riesgo. Los cambios sociales y en los estilos de vida han favorecido el crecimiento de la prevalencia de sobrecarga ponderal en todos los grupos de edad en las últimas décadas, un aumento especialmente preocupante en niños y adolescentes. Los datos más recientes sugieren una ligera tendencia decreciente en nuestro entorno, aunque aún se mantienen en tasas altas que se sitúan entre las más altas de Europa en estos grupos de edad. Además, existen notables diferencias en función de la edad, sexo, comunidad autónoma y, especialmente, según el nivel socioeconómico.

Palabras clave: obesidad; sobrepeso; niños; adolescentes, tendencia; desigualdad

#### **ABSTRACT**

Obesity is a public health problem and an important risk factor. Social and lifestyle changes fostered the growth of overweight prevalence rates in all age groups in recent decades, an increase particularly worrying in children and adolescents. The most recent data suggest a slight downward trend in our region, although prevalence rates still remain high and are among the highest in Europe in these age groups. In addition, there are significant differences by age, sex, autonomous communities and, especially, according to socioeconomic level.

**Keywords:** obesity; overweight; children; adolescents; trends; inequality

#### **LABURPENA**

Obesitatea osasun publikoko arazo bat eta arrisku-faktore garrantzitsu bat da. Gizarte-aldaketek eta bizimoduek gehiegizko pisuaren prebalentziaren hazkundea bultzatu dute adin-talde guztietan azken hamarkadetan, eta igoera hori bereziki kezkagarria izan da haur eta nerabeen artean. Datu berrienek adierazten dute gure ingurunean beheranzko joera txiki bat dagoela, baina oraindik ere tasa altuetan jarraitzen dute, adin-talde horietan Europako altuenen artean baitaude. Gainera, alde nabarmenak daude adinaren, sexuaren, Autonomia-Erkidegoaren eta, bereziki, maila sozioekonomikoaren arabera.

Hitz gakoak: obesitatea; gehiegizko pisua; haurrak, nerabeak, joera; desparekotasuna

## INTRODUCCIÓN

En la última década del siglo xx la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre el rápido incremento en las tasas de prevalencia de sobrepeso y obesidad en muchos países y las consecuencias negativas para la salud asociadas con esta tendencia¹. También se puso de manifiesto la ausencia de criterios estandarizados para definir el sobrepeso y la obesidad, así como la escasez de datos comparables procedentes de distintos estudios, especialmente en relación con la población infantil y juvenil.

Sin duda, los rápidos procesos de urbanización, cambios sociales, económicos y laborales que tuvieron lugar en la segunda mitad del siglo favorecieron la evolución en los hábitos alimentarios, la reducción de la práctica de actividad física y mayor tiempo de sedentarismo<sup>2</sup>.

Desde entonces se ha dedicado un enorme esfuerzo investigador en todos los ámbitos con el fin de conocer mejor la magnitud del problema, sus casusas y consecuencias, así como propuestas terapéuticas –con desigual éxito– y estrategias para su prevención.

El análisis de la obesidad en la población más joven se ha configurado como un importante foco de atención. Por un lado, por las especiales características de esta etapa de crecimiento y desarrollo físico, cognitivo, emocional y social<sup>3,4</sup>. Por otra parte, por el potencial impacto negativo y limitante del exceso de peso sobre el progreso normal de los procesos de crecimiento y desarrollo, e incluso repercusiones negativas para la salud a largo plazo, en etapas posteriores de la vida<sup>5</sup>. El exceso de peso en edades tempranas se asocia con mayor probabilidad de ser adultos obesos, especialmente si persiste hasta la adolescencia. Los entornos familiares y sociales obesogénicos favorecen esta tendencia<sup>6</sup>.

La International Obesity Task Force (IOTF) propuso en el año 2000<sup>7</sup> unos criterios para definir el sobrepeso y obesidad en la infancia y adolescencia con base en el índice

de masa corporal [IMC, peso en kilogramos por la talla en metros cuadrados kg/m²], ampliamente utilizado, que permite comparar estimaciones entre estudios realizados en diferentes países. Años más tarde, la OMS impulsó el desarrollo de estándares que permitieran evaluar el crecimiento y el estado ponderal desde el nacimiento hasta los cinco años de vida (más tarde ampliados hasta los 24 años) aplicables en todos los países<sup>8,9</sup>. Su creciente utilización en estudios epidemiológicos proporciona información comparable sobre distintos entornos geográficos y socioeconómicos; y también, a lo largo del tiempo.

En la Asamblea Mundial de Salud celebrada en el mes de mayo de 2004 se aprobó la Estrategia Global sobre Alimentación y Actividad Física para la Salud (DPAS, por sus siglas en inglés), un importante hito para favorecer hábitos de alimentación y actividad física más saludables como pilares fundamentales para la prevención de la obesidad y otros problemas crónicos de salud<sup>10</sup>. Esta estrategia mundial de la OMS impulsó y guio el desarrollo e implementación de políticas y planes de acción en un gran número de países, como la estrategia NAOS impulsada por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). También inspiró estrategias y planes de acción de la Unión Europea, así como otras iniciativas a nivel autonómico y local. Una de ellas es la Estrategia SANO para la prevención de la obesidad infantil en Euskadi, lanzada por la Dirección de Salud Pública y Adicciones del Departamento de Salud del Gobierno Vasco en 2019.

# ALIMENTACIÓN Y ACTIVIDAD FÍSICA: EJES FUNDAMENTALES PARA LA PREVENCIÓN

Numerosos proyectos de investigación y diferentes estudios han analizado los factores condicionantes que favorecen la obesidad. La evidencia disponible sostiene que, si bien existen algunos factores genéticos que predisponen al exceso de adiposidad corporal, los aspectos más importantes están relacionados con la alimentación usual, la actividad física, el sedentarismo y los hábitos de sueño, incluso desde etapas tempranas de la vida<sup>11,12</sup>.

No obstante, es importante tener en cuenta que la familia, el medio escolar, el grupo de amigos y coetáneos, además de otras influencias sociales como la publicidad, las redes sociales y otros medios de comunicación, son ambientes que influyen en la configuración de estos estilos de vida. Por un lado, porque en edades tempranas los niños y niñas no tienen capacidad para elegir qué comer en los diferentes momentos del día, ni autonomía para salir a espacios al aire libre u otros entornos donde poder correr, jugar y hacer ejercicio físico con seguridad. Dependen de los adultos de su familia y de la organización del colegio para ello. Por otro lado, porque las elecciones de alimentos y bebidas se realizan con base en aquellos productos que tenemos al alcance en cada momento. Por ejemplo, de los platos ofertados en el marco del comedor escolar, de los productos presentes en el hogar para elaborar las preparaciones de consumo familiar, del tipo de establecimiento de restauración al que nos dirigimos en distintas ocasiones para consumir alimentos y bebidas fuera del hogar o de la oferta de alimentos y bebidas disponible en las máquinas expendedoras accesibles en diferentes marcos<sup>13</sup>.

Asimismo, los condicionantes socioeconómicos, educativos o culturales son importantes porque la situación socioeconómica familiar influye sobre el tipo de productos de alimentación que componen la cesta de la compra familiar<sup>14</sup>. Distintas investigaciones han puesto de manifiesto que el consumo de alimentos con alto contenido de azúcares como productos de bollería y pastelería industrial o bebidas con azúcares añadidos, así como productos de comida rápida como hamburguesas, salchichas o pizzas con un contenido elevado de grasas y sal son más frecuentes en familias de entorno socioeconómico menos favorecido. Con frecuencia se trata de productos con sabores muy apetecibles, a precios más asequibles que otros productos con un perfil nutricional más saludable. La amplia oferta y variedad de este tipo de productos favorece que se puedan adquirir fácilmente y buena parte de ellos se pueden llevar con comodidad en la mochila del colegio y consumir en cualquier lugar.

Además, también existe en el mercado un amplio abanico de productos precocinados, fáciles de preparar en fritura o listos para su consumo en el hogar que resultan igualmente muy apetecibles para los más pequeños, lo que favorece su consumo frecuente, aunque en la mayor parte de los casos por su composición nutricional deberían estar presentes en la dieta habitual con menos frecuencia. Por el contrario, el consumo de frutas y verduras o la práctica usual de ejercicio físico son menos usuales en este colectivo. Sin embargo, en las familias de nivel educativo más elevado y entorno socioeconómico medio o medio-alto la

frecuencia de hábitos alimentarios saludables es mayor y también la práctica de actividad física.

Todos estos factores influyen unos sobre otros y están interrelacionados de forma compleja. Se han propuesto diferentes modelos como fundamento para las estrategias de prevención de la obesidad en la infancia y adolescencia. La OMS diseñó la estrategia DPAS basada en el modelo que organiza todos estos condicionantes biológicos, psicológicos, sociales y económicos en niveles concéntricos. Así, sobre los factores individuales influyen los condicionantes familiares, del entorno educativo y de los diferentes ambientes sociales y comunitarios en los que desarrollamos la vida diaria<sup>15</sup>.

Los objetivos perseguidos por las acciones preventivas se centran en reducir los hábitos de consumo de alimentos y bebidas inadecuados, y al mismo tiempo estimular prácticas más saludables, como un mayor consumo de frutas y verduras, y la práctica de ejercicio físico. Para ello, los planes de acción contemplan estrategias orientadas a la concienciación, difusión de información sobre alimentación y actividad física saludables, así como otras que favorezcan el desarrollo de habilidades relacionadas con la compra y preparación de una alimentación más saludable en el ámbito familiar¹6. Otras medidas regulatorias afectan a los espacios urbanos para favorecer la creación de entornos recreativos accesibles y seguros que inviten a una vida más activa, medidas que regulen la oferta de alimentos y bebidas en el entorno escolar, otras que estimulen cambios en la formulación de los alimentos y bebidas procesadas, o que impulsen procedimientos para que los consumidores realicen elecciones de compra de alimentos y bebidas con información fácil de comprender y utilizar como criterio en estas decisiones. En los últimos años, se han puesto en marcha en algunos entornos medidas impositivas que pretenden dificultar el acceso a algunos tipos de bebidas azucaradas<sup>17</sup>.

La evidencia disponible sugiere que para prevenir la obesidad en los más pequeños son más eficaces las estrategias que incluyen acciones dirigidas a promover hábitos más saludables a nivel individual y familiar<sup>16,17</sup>.

# EVOLUCIÓN Y TENDENCIAS DEL SOBREPESO Y OBESIDAD EN NUESTRO ENTORNO

El estudio PAIDOS, publicado en 1985, fue un estudio pionero que proporcionó las primeras estimaciones de prevalencia de sobrepeso y obesidad en población en edad escolar<sup>18</sup>. Años más tarde, en el año 2000, el estudio enKid<sup>19</sup> se configuró como el estudio de referencia porque, por primera vez, se disponía de datos de calidad en una muestra

aleatoria representativa de la población entre 3 y 24 años de ámbito estatal, con una muestra ampliada referida a Euskadi. Además, el protocolo del estudio contemplaba la evaluación de los hábitos alimentarios, actividad física y sedentarismo, así como otros factores sociodemográficos y familiares, por lo que en el análisis de los resultados se pudo investigar no solo la magnitud y distribución del problema, sino también la influencia de distintos factores condicionantes.

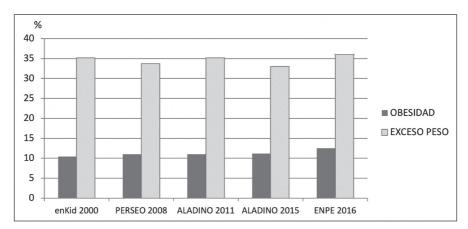
Desde entonces, se han llevado a cabo estudios transversales en muestras poblacionales en distintas comunidades autónomas (CC. AA.); también otros de ámbito local. En 2007 la Oficina Regional para Europa de la OMS puso en marcha la iniciativa de Vigilancia de la Obesidad Infantil (COSI, por sus siglas en inglés)<sup>20</sup>. Se elaboró un cuidado protocolo estandarizado que permite recoger mediciones antropométricas y algunos indicadores seleccionados sobre hábitos alimentarios, actividad física y datos sociodemográficos asociados en más de 300.000 niños y niñas entre seis y nueve años de la región europea, cada tres años (último estudio en 2015-2016). La serie de estudios ALADINO impulsados por AESAN se enmarca en esta iniciativa<sup>21</sup>. Parte de esta iniciativa es el estudio ALADINO Euskadi 2015.

Informes de la OMS sugieren que la prevalencia de obesidad en la infancia y adolescencia se ha multiplicado por diez en el mundo en las cuatro últimas décadas. En Europa se ha estimado que aproximadamente el 25% de los escolares presenta exceso de peso; España, Malta, Italia, Reino Unido y Grecia expresan las tasas más altas<sup>20</sup>.

Algunos autores han analizado los datos procedentes de las sucesivas encuestas de salud para investigar la evolución del problema, aunque estos datos no proceden de mediciones individuales del peso y de la talla, sino que se basan en datos reportados por las familias o tutores de los menores, por lo que las estimaciones de prevalencia a partir de esta fuente de información deben considerarse teniendo en cuenta esta limitación<sup>22</sup>.

Una de las fuentes de información reciente es el estudio ENPE, estudio transversal realizado en una muestra aleatoria de la población de tres y más años de edad, con cuotas proporcionales por CC. AA. El cuidado protocolo de estudio contemplaba la recogida de mediciones antropométricas individuales utilizando procedimientos estandarizados y material de medición homologado. Este estudio no solo ha proporcionado información sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad, sino también de obesidad abdominal (OA), dato para el que no se disponía de información reciente entre los 3 y 24 años en una muestra poblacional con representación proporcional de todas las CC. AA. Con diferentes criterios, la prevalencia de OA se aproxima al 30%<sup>23</sup>.

En el estudio ENPE, utilizando los criterios propuestos por la OMS, la prevalencia global de exceso de peso (sobrepeso y obesidad) se estimó en 35,9% (IC95% 33,6-38,3) y la tasa más alta se observó en el grupo entre tres y ocho años, [39,8% (IC95% 35,2-44,5)]; obesidad 15,9% (IC95% 12,6-19,6). Se estimaron mayores tasas de sobrepeso y obesidad en chicos, en todos los grupos de edad, dato que concuerda con la distribución descrita en todos los estudios recientes. El estudio Aladino Euskadi 2015, realizado en población entre seis y nueve años, mostraba una prevalencia de obesidad y sobrepeso del 34,2%. Estos datos muestran que desde la década de los ochenta hasta el año 2000 se produjo un importante incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y jóvenes, y que esta tendencia se ha mantenido en años posteriores, aunque con algunos matices (Figura 1) y diferencias sociodemográficas.



**Figura 1.** Comparación de la prevalencia de obesidad y sobrecarga ponderal (criterios IOTF) en escolares de seis a nueve años de edad en distintos estudios transversales realizados en muestras aleatorias entre 2000 y 2016. Exceso de peso: sobrepeso más obesidad. Fuentes: enKid 2000<sup>24</sup>; PERSEO 2008<sup>25</sup>; ALADINO 2011<sup>21</sup>; ALADINO 2015<sup>26</sup>; ENPE 2016<sup>23</sup>.

Un interesante artículo publicado recientemente en la *Revista Española de Cardiología* analiza datos de dos bases de datos (Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria y el Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria), incluyendo niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad de ocho CC. AA., con datos de al menos tres mediciones del peso y de la talla entre 2005 y 2017, lo que ha permitido realizar un estudio longitudinal<sup>27</sup>.

Los resultados de este análisis constatan que en estas CC. AA., en el periodo estudiado, aumentó la prevalencia general de obesidad en niños y niñas desde los dos años, alcanzando su punto máximo a los siete años en las niñas (17,3%; IC95%, 17,1- 17,5%) y a los nueve años en los niños (24,1%; IC95%, 23,9-24,3%). El análisis de tendencias generales de la prevalencia de obesidad refleja una ligera disminución entre 2005 y 2017, especialmente en la última década. Se observan las tasas de incidencia más altas entre los seis y siete años de edad, tanto en niños como en niñas. Este estudio no incluía datos de las CC. AA. con las tasas más altas de sobrepeso y obesidad, lo que explicaría que las tasas globales de prevalencia estimadas sean menores a las observadas en distintos estudios transversales realizados en el periodo investigado.

Los datos más recientes sugieren que la prevalencia general de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes ha disminuido ligeramente en los últimos años, pero persiste en niveles altos y existen diferencias en la evolución entre distintos grupos de edad, también en función del sexo, CC. AA. e importantes diferencias según el nivel socioeconómico familiar.

Por otro lado, aunque son limitados los estudios que han investigado la influencia de la pandemia por COVID-19 sobre los estilos de vida y sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes, los estudios realizados sugieren un aumento del problema, mayor en los niños más pequeños<sup>28</sup>.

La incidencia del problema hacia los seis años de edad y las mayores tasas de prevalencia entre los tres y ocho años según los estudios más recientes sugieren la necesidad de insistir en la vigilancia y seguimiento del problema y reforzar las iniciativas preventivas, especialmente en las edades más tempranas, considerando la desigual distribución del problema y teniendo en cuenta la evidencia disponible sobre la efectividad de las distintas estrategias.

# **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series no. 894. Geneva: WHO, 2000.
- 2. Lobstein T, Baur L, Uauy R for the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004; 5(Suppl. 1): 4-85.
- 3. Gibson LY, Allen KL, Davis E, Blair E, Zubrick SR, Byrne SM. The psychosocial burden of childhood overweight and obesity: evidence for persisting difficulties in boys and girls. *Eur J Pediatr.* 2017 Jul; 176(7): 925-933. doi: 10.1007/s00431-017-2931-y.
- 4. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1307-17.
- 5. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: Systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2011; 35: 891-8.
- 6. Geserick M, Vogel M, Gausche R, Lipek T, Spielau U, Keller E, et al. Acceleration of BMI in early childhood and risk of sustained obesity. *N Engl J Med.* 2018 Oct 4; 379(14): 1303-1312.
- 7. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Br Med J.* 2000; 320: 1240-1243.
- 8. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006; 450: 76-85.
- 9. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007; 85(9): 660-667.
- 10. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: World Health Organization, 2004. Disponible en [https://apps.who.int/iris/handle/10665/43035] (Consultado el 10 de octubre de 2021)
- 11. Pérez Rodrigo C. Current mapping of obesity. Nutr Hosp. 2013 Sep; 28 (Suppl. 5): 21-31. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6915.
- 12. Freemark M. Childhood obesity in the modern age: global trends, determinants, complications, and costs. En: M Freemark (ed.), *Pediatric obesity: etiology, pathogenesis, and treatment. 2nd ed.* New York: Humana Press; 2018: 3-24.
- 13. Scaglioni S, De Cosmi V, Ciappolino V, Parazzini F, Brambilla P, Agostoni C. Factors Influencing Children's Eating Behaviours. *Nutrients*. 2018 May 31; 10(6): 706. doi: 10.3390/nu10060706.

- 14. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry.* 2012 Jun; 24(3): 176-88. doi: 10.3109/09540261.2012.688195.
- 15. Bronfenbrenner U. Ecological systems theory. Annals Child Dev. 1989; 6: 187-249.
- 16. Brown T, Moore TH, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, Elwenspoek M, Foxen SC, Magee L, O'Malley C, Waters E, Summerbell CD. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 23; 7(7): CD001871. doi: 10.1002/14651858. CD001871.pub4.
- 17. Bleich SN, Vercammen KA, Zatz LY, Frelier JM, Ebbeling CB, Peeters A. Interventions to prevent global childhood overweight and obesity: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr; 6(4): 332-346. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30358-3. Epub 2017 Oct 20.
- 18. PAIDOS' 84. Estudio epidemiológico sobre nutrición y obesidad infantil. Madrid: Jomagar; 1985.
- 19. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid 17 (1998-2000). *Medicina Clínica*. 2003; 121(19): 725-732.
- 20. Wijnhoven TM, van Raaij JM, Spinelli A, Starc G, Hassapidou M, Spiroski I, et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: body mass index and level of overweight among 6-9-year-old children from school year 2007/2008 to school year 2009/2010. BMC Public Health. 2014 Aug 7; 14: 806.
- 21. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MÁ, Villar C, Labrado E, Robledo T, Ortega RM. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 163687. doi: 10.1155/2013/163687.
- 22. de Ruiter I, Olmedo-Requena R, Sanchez-Cruz JJ, Jimenez-Moleon JJ. Trends in Child Obesity and Underweight in Spain by Birth Year and Age, 1983 to 2011. Rev Esp Cardiol. 24 (Engl Ed) 2017 Aug; 70(8): 646-655.
- 23. Aranceta-Bartrina J, Gianzo-Citores M, Pérez-Rodrigo C. Prevalence of overweight, obesity and abdominal obesity in the Spanish population aged 3 to 24 years. The ENPE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Apr; 73(4): 290-299. doi: 10.1016/j.rec.2019.07.023. Epub 2020 Jan 25.
- 24. Serra-Majem L, Aranceta Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Ribas-Barba L, Delgado-Rubio A. Prevalence and determinants of obesity in Spanish children and young people. *Br J Nutr.* 2006 Aug; 96 Suppl 1: S67-72. doi: 10.1079/bjn20061703
- 25. Aranceta Bartrina J, Pérez Rodrigo C, Campos Amado J, Calderón Pascual V. Proyecto PERSEO: Diseño y metodología del estudio de evaluación. *Rev Esp Nutr Comunitar*. 2013; 19 (2): 76-87.
- 26. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid; 2016.
- 27. de Bont J, Bennett M, León-Muñoz LM, Duarte-Salles T. The prevalence and incidence rate of overweight and obesity among 2.5 million children and adolescents in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Aug 9: S1885-5857(21)00216-4. doi: 10.1016/j. rec.2021.07.002. Publicación digital previa a la impresa.
- 28. Woolford SJ, Sidell M, Li X, Else V, Young DR, Resnicow K, Koebnick C. Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2021 Oct 12; 326(14): 1434-1436. doi: 10.1001/jama.2021.15036.