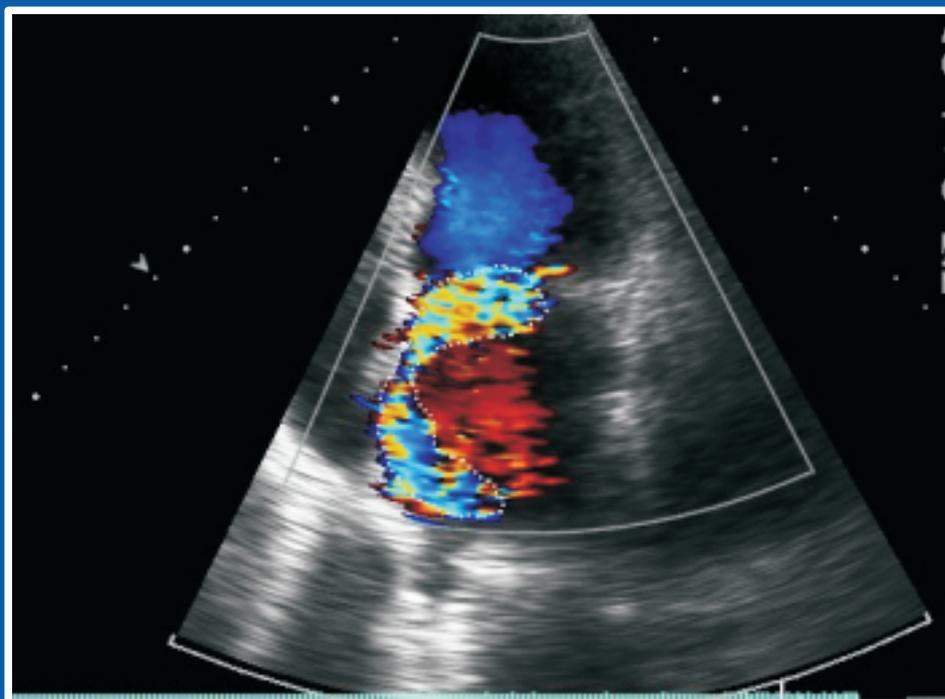
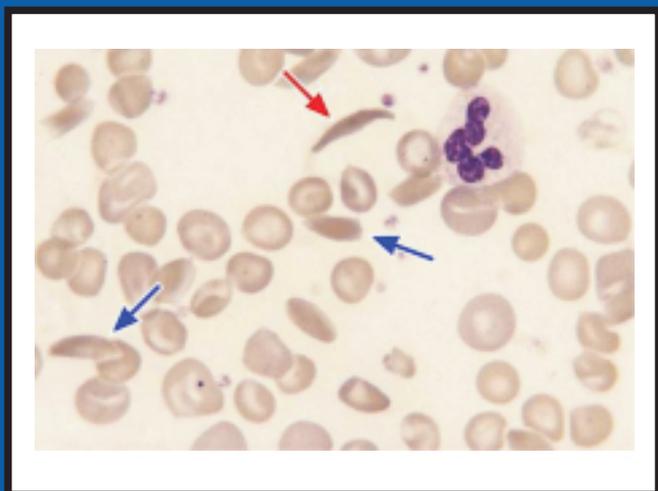


BOLETIN CIENTIFICO HGUCR

Volumen 1 - Nº 4 • Diciembre 2011

PUBLICACIÓN TRIMESTRAL



APUNTES DE CIENCIA

APUNTES DE CIENCIA

Boletín Científico HGUCR

HGUCR:

C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfn: 926 27 80 00

ISSN: 2173-7274

Dep. Legal: Solicitado

CORRESPONDENCIA:

C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfn: 926 27 80 00

PUBLICACION:

Trimestral

DIRECTORES CIENTÍFICOS

Alberto León Martín (Unidad de Apoyo a la Investigación)
Carmen González Martín (Unidad de Investigación Traslacional)

COMITÉ EDITORIAL**EDITOR ADJUNTO**

María Palop Valverde (Responsable Biblioteca Medica)

EDITORES ASOCIADOS

Lourdes Porras (S. Medicina Interna)	Javier Redondo (Anestesia y Reanimación)
Francisco Rivera (S.Nefrología)	Ricardo Pardo (Cirugía)
Javier Villar (S.Obstetricia y Ginecología)	Yolanda Torres Sousa (S. Radiodiagnóstico)
Juan Carlos Muñoz (Enfermería UCI)	Josefina Ortiz(Dir. Enfermería)
Enrique Palomo (S. Pediatría)	Paloma Sánchez (Subdir. de Enfermería)
Miguel Angel Alañon (S. ORL)	Mª José Fernández Pacheco (Subdir Enfer.)
José Manuel Morales Puebla (S.ORL)	Santiago García Velasco (Enfermero UCI)
Pablo Menéndez (Residente Cirugía Gral)	Ana Abad Fernández (Matrona)
Víctor Baladrón (Residente Anestesia)	Cesar Llorente (Unidad de Calidad)
Francisco González Gasca (R. M. Interna)	Marta Grande (Unidad de Calidad)
Alberto Jara (S. Cirugía)	Luis Fernando Alguacil (U. Inves.Traslacional)

CONSEJO ASESOR:

Javier Haya (S. Obstetricia y Ginecología)	Ana Isabel Garcia Cuenca (Enfermera)
Ana Ponce (S. Cirugía Vasculat)	Laura Parra (Enfermera)
Miguel Angel Zarca (S.Radiología Vasculat)	Antonio de la Hera (EIR)
Elida Vila Torres, Francisco Araujo (S. Farmacia)	Gracia Gonzalez (Enfermera)
Luis Pérez Romasanta (S. Radioterapia)	Jose Antonio Gil (Enfermero)
Carlos Llumiguano (S. Neurocirugía)	Rubén Villazala (S. Anestesia y Reanimación)
Irene Arjona (S. Cirugía)	Francisco Anaya (S. Pediatra)
Virginia Muñoz Atienza (Residente Cirugía)	Begoña Izquierdo (Enfermera Admisión)
Joaquín Rodríguez (Residente Digestivo)	Esther Lagos, María Armenteros (U. de calidad)
Bartolome Lopez Viedma (S.Digestivo)	Elisabeth Salas (Investigadora U. de Inves. Traslacional)
Mª Teresa Martín-Serrano Madrid	Esperanza Segura (U. de Apoyo a la Inves.)
Pilar Garcia Arroyo (S. Fisioterapia)	Cristina Quintana, Andrés Gómez (Subdirección de Gestión).
María Luisa Gomez Grande (S. M. Intensiva)	José Carlos Villa Guzmán (S. Radioterapia)
Carmen Fletes (Residente de Anestesia y Reanimación)	Luis Sáenz Mateos (S. Análisis Clínicos)
Angel Pozuelo (Biblioteca)	Francisco Martín Dávila (S. Anatomía Patológica)
Raimundo Rodriguez (S. Urgencias)	

EQUIPO TÉCNICO:

Lorenzo Flores, José A. Zazo, Rubén Manzano (S. Informática)

SUMARIO

Editorial

- 3 La investigación biomédica en una facultad de medicina y en un hospital universitario: la necesidad de cooperación.
Juan E. Felú Albiñana.

Artículo especial

- 6 Detección de células tumorales circulantes por métodos moleculares en pacientes con cáncer de mama: ¿posible marcador pronóstico?
Luis Sáenz Mateos, Carmen María Cabrera Morales, Teodoro Javier Palomino Muñoz, Pilar García-Chico Sepúlveda.

- 21 The sepsis six
María Luisa Gómez Grande, Alfonso Ambrós Checa, Hasania Abdelhadi Álvarez.

- 29 Enteógenos: nuevos usos para viejas drogas.
María del Pilar García Arroyo.

Artículo original

- 38 Morbimortalidad precoz de los prematuros tardíos.
M^a Dolores Martínez-Jiménez, José M^a Garrote De Marcos, Miguel Ángel García Cabezas Bárbara Fernández Valle, Inmaculada Raya Pérez, Diego Hernández Martín.

- 43 Disociación y pronóstico en los trastornos de la conducta alimentaria.
Victoria Muñoz Martínez; Luis Beato Fernández; Teresa Rodríguez Cano.

Caso clínico

- 51 Colelitiasis por anemia de células falciformes.
Cabrera-Morales CM, Sáenz Mateos L, Nieto Sandoval P, Morales Elipe V.

- 56 Taquicardia sinusal, ¿que esconde?
V. Mazoterías Muñoz*, V. Hernández Jiménez**, C. Jiménez Meneses**, N. Fernández Martínez*

Alerta Bibliográfica

- 61 Nuevas publicaciones científicas en los ámbitos de la investigación traslacional, la farmacología y la toxicología.
Luis F. Alguacil

Imagen del mes

- 62 Hernia inguinoescrotal gigante encarcerada.
M^a del Carmen Manzanares Campillo, Virginia Muñoz Atienza, Susana Sánchez García, Francisco Ruescas, Esther García Santos, Jesús Martín Fernández

- 64 Cefalohematoma bilateral.
Rosa M^a Fernández Quintero, Carlos Pastor Sánchez.

Tesis doctoral

- 65 VNI como tratamiento de la disfunción respiratoria en las enfermedades neuromusculares.
Hasania Abdel-Hadi Álvarez.

Historia de la Medicina

- 69 JUAN II DE CASTILLA
“Finó de fiebre, ca mucho le apretó” sobre Fernán Gómez de Ciudad Real ¿médico del rey?.
Pozuelo Reina A. *, Redondo Calvo FJ.**

LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN UNA FACULTAD DE MEDICINA Y EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO: LA NECESIDAD DE COOPERACIÓN.

Juan E. Felú Albiñana.

Decano Comisario

Facultad de Medicina de Ciudad Real.

Universidad de Castilla-La Mancha

Autor para correspondencia:

Prof. Dr. Juan E. Felú Albiñana.

Facultad de Medicina de Ciudad Real.

Paseo de Moledores s/n.

CP. 13005 Ciudad Real. España.

e-mail: juane.feliu@uclm.es

En una primera impresión, el título del editorial puede parecer una obviedad, algo que se da por hecho. ¿Cómo no van a colaborar en docencia y también en Investigación una Facultad de Medicina y su Hospital Universitario, que en sí mismo, forma parte de la Facultad de Medicina?. Sin embargo, al buen conocedor del funcionamiento de una Facultad de Medicina y de un Hospital Universitario, la afirmación no le parecerá tan extraña.

Por ello, desde la perspectiva personal de investigador y docente, así como de gestor de investigación y de docencia, les presento esta breve reflexión acerca de la necesaria colaboración que en investigación -y no solamente en docencia- debe existir entre los Servicios Clínicos de un Hospital Universitario y la Facultad de Medicina a la que está vinculado, facultad que con frecuencia se identifica exclusivamente, y de manera poco acertada, con los edificios que albergan los Departamentos Universitarios de materias preclínicas.

Varias son las características que definen al Hospital Universitario, entre las que podemos mencionar: 1) su triple actividad, asistencial, docente e investigadora, dirigida en todo momento a la atención y mejora de la salud individual y colectiva de los pacientes de un denominado territorio, y 2) su vinculación por convenio a una Universidad para la docencia del pregrado y postgrado.

En el aspecto docente, hoy en día nadie duda del papel fundamental que el Hospital Universitario desarrolla en la docencia de las materias clínicas que se imparten a los alumnos de las Facultades de Medicina y de otras titulaciones relacionadas con las Ciencias de la Salud.

Las ideas defendidas en su tiempo por Sir William Osler (1849-1919), uno de los fundadores de la Johns Hopkins School of Medicine y gran defensor de la integración del Hospital en la formación de los alumnos de Medicina (“*teaching at the bedside*”), se resumen en la famosa frase “*estudiar la enfermedad sin libros es cruzar el mar sin cartas de navegación, pero estudiar libros sin pacientes, no es tan siquiera embarcar*”, citada en su libro *The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine*, que se publicó por vez primera en 1892.¹

Así, la educación médica actual basada en la adquisición de competencias específicas, tales como conocimiento, habilidades y destrezas en procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos, no se puede desarrollar fuera del ambiente hospitalario. Por otro lado, y en justa correspondencia, el Hospital Universitario precisa incorporar cambios estructurales y funcionales, que permitan una mayor y mejor implicación de la organización sanitaria en la facilitación de la docencia de la medicina. Se precisan cambios en la propia organización, en la “cultura” que reina en ella y en la gestión del propio centro, orientándola hacia valores propios de la docencia y de la investigación, y no sólo de la asistencia.²

Con todo, y a pesar de no pocas dificultades, en gran parte derivadas de las limitaciones presupuestarias y de la dificultad de conjugar un desarrollo armónico de las carreras profesionales asistencial y docente, el entendimiento y cooperación entre los Hospitales Universitarios y las Facultades de Medicina en el aspecto docente es, en nuestro país, más que aceptable.

Pero, ¿qué ocurre con la investigación biomédica que cada una de las instituciones lleva a cabo?. ¿Existe también esa necesidad de

entendimiento y cooperación?. Para responder a esta pregunta, mencionaremos primero una serie de características que definen la investigación biomédica. Así, la investigación biomédica ha venido presentando un amplio abanico de líneas de actuación, que van desde la *Investigación fundamental o básica a la Investigación clínica, sin olvidar la Investigación epidemiológica y la Investigación en servicios de salud*. A su vez, las actuaciones en materia de investigación pueden realizarse en distintos ámbitos o niveles: el nivel molecular, el celular, el orgánico y el sistémico, el orientado a grupos de población o el referido al análisis del rendimiento técnico y económico del sistema de salud.

El amplio desarrollo que la investigación biomédica ha experimentado en los últimos 30 años en aspectos relacionados -entre otros- con la biología y genética molecular, la genómica, la medicina regenerativa, el diseño de fármacos, la terapia génica, así como los grandes avances en las técnicas físicas de exploración y de análisis de imagen, han puesto de manifiesto la imperiosa necesidad de una rápida y eficiente aplicación de los descubrimientos biomédicos a la práctica clínica, para el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención de las patologías que afectan al ser humano. Nace así el concepto de *Investigación Traslacional*, con el objetivo de “facilitar la transición de la investigación biomédica en aplicaciones clínicas que redunden en beneficio de la salud”.³

La *investigación traslacional* es, pues, una nueva línea de actuación caracterizada por incorporar aspectos de ciencia básica e investigación clínica. Por esta misma dualidad, requiere un adiestramiento y unos recursos técnicos que no se suelen encontrar en los laboratorios y departamentos clínicos. Del mismo modo, los departamentos básicos universitarios y los centros de investigación no hospitalarios carecen de la

adecuada formación en investigación clínica. Por todo ello, surge la imperiosa necesidad de una estrecha colaboración entre los investigadores clínicos de los servicios asistenciales del Hospital Universitario y los investigadores básicos de los departamentos preclínicos de la Facultad de Medicina, y de otros centros de investigación universitarios, para poder llevar a cabo la *Investigación traslacional* que la sociedad demanda.

El mejor modo de llevar a cabo la necesaria integración de la ciencia básica y la investigación clínica es la creación de INSTITUTOS DE INVESTIGACIÓN en el entorno de los Hospitales Universitarios. Ejemplos de institutos de investigación ligados a hospitales universitarios existen tanto en universidades extranjeras (Chicago, Duke, Pennsylvania, Oxford, Cambridge,...) como nacionales (*IDIBAPS* ligado a la Universidad de Barcelona, *PRBB* ligado a la Universidad Pompeu Fabra, *VHIR* ligado a la Universidad Autónoma de Barcelona o *IBIS* ligado a la Universidad de Sevilla, por citar algunos de los más relevantes).

En los últimos años, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha venido impulsando la creación y acreditación de Institutos de Investigación Sanitaria en un intento de favorecer el desarrollo de la *Investigación Biomédica Traslacional* en el entorno hospitalario. El modelo de instituto que el ISCIII propone es el "resultado de la asociación de universidades y otros centros públicos y privados de investigación a los hospitales docentes e investigadores del Sistema Nacional de Salud"⁴. Estos Institutos de Investigación Sanitaria deben poseer una estructura directiva y de gestión propias, y entre sus cometidos figuran los siguientes: 1) Permitir -en el contexto hospitalario- la colaboración entre la investigación básica, clínica, epidemiológica y en servicios de salud. 2) Fomentar la aproximación

multidisciplinar a los problemas de salud. 3) Facilitar la colaboración en investigación entre el sistema sanitario, la universidad y la empresa. 4) Constituir la ubicación preferente de las grandes instalaciones de investigación biomédica. 5) Constituir los nodos de las grandes plataformas: CAIBER, Biobancos, etc. y 6) Promover la I +D+I y gestionar la transferencia de conocimiento y tecnología.

Los Institutos de Investigación Sanitaria se convierten así en el motor de la Investigación, del Desarrollo y la de Innovación biomédicas, integrando los conocimientos y tecnologías del Hospital Universitario con los de la Universidad, otros centros de investigación y empresas del entorno. De su adecuada estructuración y funcionamiento son muchos los frutos que se pueden obtener en el orden asistencial, científico y económico, que sin lugar a dudas reportarán beneficios en servicios de salud y en desarrollo socio-económico a los ciudadanos de su área de influencia.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Osler W. The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine. New York and London, 8ª edición: D Appleton and Company. 1912.
- 2.- Millán Núñez-Cortés, J, García-Seoane, J., Calvo-Manuel E., Díaz-Lobato, R., Calvo-Manuel, F., Nogales-Espert, A. Relaciones de la facultad de medicina con el hospital universitario. La enseñanza de la medicina clínica. Educ. Med. 2008; 11:3-6.
- 3.- Wehling, M. Translational medicine: science or wishful thinking?, J. Transl Med 2008; 6: 31-37.
- 4.- Cita on-line: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-acreditacion/institutos-investigacion-sanitaria.html>

DETECCIÓN DE CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES POR MÉTODOS MOLECULARES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: ¿POSIBLE MARCADOR PRONÓSTICO?

Luis Sáenz Mateos, Carmen María Cabrera Morales, Teodoro Javier Palomino Muñoz, Pilar García-Chico Sepúlveda.

Servicio de Análisis Clínicos:

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia:

Dr. Luis Sáenz Mateos.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/ Obispo Rafael Torija s/n
C.P. 13005 Ciudad Real. España
e.mail: txito3@hotmail.com

PALABRAS CLAVE:

Células tumorales circulantes (CTCs), cáncer de mama, RT-PCR.

Objetivo: dar a conocer la existencia así como los usos, históricos y actuales, de los denominados enteógenos y/o alucinógenos.

RESUMEN:

El cáncer de mama es la neoplasia que con más frecuencia se diagnostica en la mujer. Sin embargo, a pesar de los avances en su detección y tratamiento la mortalidad sigue siendo todavía muy significativa, siendo la enfermedad metastásica la principal causa.

En la actualidad se conoce, que la dispersión metastásica de un carcinoma mamario localizado ocurre en estadios tempranos mediante la diseminación de células tumorales circulantes (CTCs). Siendo el principal destino de éstas células, los ganglios linfáticos, médula ósea, sangre periférica, y otros órganos distales.

Por lo tanto, la detección de CTCs en sangre periférica por técnicas moleculares representa un método útil tanto en el diagnóstico de metástasis y recidivas, así como en la evaluación de la progresión de la enfermedad. Además podría funcionar como una "biopsia a tiempo real" para evaluar y monitorizar la respuesta al tratamiento en las pacientes con metástasis, indicando las respondedoras de las no-respondedoras, y posibilitando nuevos tratamientos.

Objetivo: Revisar la bibliografía más relevante sobre la detección de CTCs por métodos moleculares como herramienta valiosa en el estudio del carcinoma mamario.

Estrategia de búsqueda: Búsqueda de datos bibliográficos en Doyma-Elsevier, y Pubmed. A partir de revisiones sistemáticas y artículos originales nacionales e internacionales, así como de la asistencia a ponencias de congresos.

Selección de estudios: Los artículos se han seleccionado atendiendo a la metodología de detección de CTCs, a los tipos de marcadores utilizados y a la relevancia científica obtenida.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma mamario sigue siendo el tipo de neoplasia que con más frecuencia se diagnostica en la población femenina a nivel mundial, con una estimación de aproximadamente un millón de nuevos casos anuales¹. Representando una de las principales causas de muerte por cáncer en la mujer (15% de todas las muertes por cáncer en las mujeres)².

A pesar de las mejoras en su detección y tratamiento, alrededor de un 30-40% de las pacientes finalmente fallece por la enfermedad, fundamentalmente por el desarrollo de enfermedad metastásica³. La dispersión metastásica ocurre en el 50% de los casos de pacientes con carcinoma mamario localizado. Y en alrededor del 30% de las pacientes sin enfermedad detectable en los ganglios linfáticos durante el segundo y tercer año, llegando incluso en algunos casos al quinto año, después del diagnóstico³⁻⁵.

Existen muchos investigadores que creen que la detección de estas células potencialmente metastásicas en médula ósea (células tumorales diseminadas, DTCs)^{3,4} o en sangre periférica (CTCs)⁶⁻⁸ podrían revelar información pronóstica adicional a la conseguida con el sistema de estadiaje actual del cáncer de mama⁹. Además existen estudios en los que se ha observado que dichas células acumulan un menor número de alteraciones genómicas que las células del tumor primario, sugiriendo que la diseminación de las CTCs ocurre en una fase temprana de la enfermedad¹⁰. Teniendo en cuenta este dato, muchos de los pacientes diagnosticados de

cáncer de mama en estadios precoces podrían ser considerados como afectados de una enfermedad sistémica¹¹. En el caso de la enfermedad metastásica, la detección de CTCs podría ser utilizada como “una biopsia a tiempo real” para evaluar y monitorizar la respuesta al tratamiento¹²⁻¹⁴.

En el presente trabajo se realiza una revisión de los estudios en los que se detectaron CTCs mediante técnicas moleculares de detección de DNA y mRNA a partir de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama. Así como una descripción de los marcadores moleculares más relevantes elegidos para el estudio de dicha enfermedad.

Células Tumorales Circulantes: CTC's

Las CTCs son células tumorales epiteliales que se encuentran en la sangre periférica de pacientes con cáncer de mama en un estadio temprano^{2,15}. Dichas células fueron descritas por primera vez 1869 en pacientes con cáncer¹⁶. Éste hallazgo permitió que durante mucho tiempo, se supusiera que la presencia de dichas células significaba una progresión de la enfermedad neoplásica y que se podría relacionar directamente con la aparición de metástasis tumorales. Pero su verdadero significado biológico no pudo establecerse por su escaso número y por no contar en aquel momento con técnicas que permitieran su aislamiento e identificación. Gracias al desarrollo de nuevas técnicas, se ha puesto de manifiesto que las CTCs poseen alteraciones genómicas características propias de células malignas, y que rara vez se encuentran en sangre periférica de personas sanas^{4,17}.

Se estima que solamente 1 de cada 10^5 - 10^6 CTCs presentes en sangre periférica pueden ingresar en tejidos distantes del tumor primario y que sólo un pequeño porcentaje de estas células va a desarrollar una enfermedad metastásica^{18,19}.

La detección de dichas células y su monitorización durante el seguimiento y tratamiento de las pacientes, podría tener un gran valor clínico con respecto a una predicción temprana de recidiva²⁰⁻²², incluso pudiendo superar los resultados obtenidos con los marcadores tumorales séricos clásicos^{23,24}. La utilidad clínica de la detección de CTCs ha sido también demostrada en el cáncer de mama metastático^{2,25}, en cáncer colorectal y de próstata metastáticos^{26,27}. Así como en el cáncer pancreático²⁸, gástrico²⁹, de vejiga³⁰, y de pulmón entre otros³¹.

MÉTODOS DE DETECCIÓN:

El hecho de que la muestra a analizar sea sangre periférica convierte a esta técnica en un método ventajoso, ya que su recogida es relativamente sencilla, pero además se puede realizar de forma reiterada, al contrario que en las muestras procedentes de médula ósea. Además, muchos pacientes que no presentan células tumorales diseminadas en médula ósea sí presentan células tumorales circulantes en sangre periférica^{32,33}.

Las CTCs son indetectables por los métodos de rutina actuales de imagen y laboratorio³⁴. Para su detección se utiliza un paso previo de enriquecimiento pre-analítico basado en aspectos morfológicos de las CTCs (como el

tamaño o la densidad), y técnicas de inmunoseparación (de esta manera se incrementa la sensibilidad del ensayo)²³. Seguimiento de métodos de detección directos basados en inmunocitoquímica, inmunofluorescencia y citometría de flujo, o bien mediante métodos indirectos moleculares (detección de mRNA por RT-PCR)^{32,35,36}. El uso de esta gran variedad de métodos de detección para CTCs dificulta la comparación de los resultados entre los distintos estudios.

En la presente revisión nos hemos centrado en los trabajos que han utilizado los ensayos de ácidos nucleicos con multimarcadores moleculares, por ser los más sensibles y específicos; aunque presenten el inconveniente de no poder observar la morfología de las células³⁷.

Los más usados son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, cuantitativa o cualitativa), la transcripción reversa (RT-PCR) y algunas variaciones de la misma, en las que se requiere un paso previo de transcripción reversa a partir de mRNA específicos³⁸ (Tabla 1). La PCR a partir de DNA genómico se utiliza para identificar y caracterizar CTCs, mediante la búsqueda de mutaciones puntuales en oncogenes o genes supresores de tumores; siendo su principal desventaja la gran variabilidad genética entre diferentes tipos histológicos de tumor³². Además, la PCR tiene menos especificidad; no está claro si el DNA libre que es amplificado en sangre periférica es de CTCs o si proviene de tumores primarios, tumores metastásicos o de tejido normal¹⁹.

Tabla1. Métodos de detección de CTCs basados en ensayos de ácidos nucleicos.

Técnica	Volumen de muestra	Principio	Ventajas	Inconvenientes
PCR	5-10 mL	DNA	Alta sensibilidad Fase de enriquecimiento preanalítica corta	Baja especificidad No análisis morfológico
RT-PCR	5-10 mL	RNA	Alta sensibilidad Detección de CTCs viables	No análisis morfológico
<i>Nested</i> RT-PCR	5-10 mL	RNA	Sensibilidad muy alta Detección de CTCs viables	No análisis morfológico
RT-PCR a tiempo real	5-10 mL	RNA	Alta sensibilidad Detección de CTCs viables Cuantificación celular	No análisis morfológico
RT-PCR a tiempo real multimarcador	5-10 mL	RNA	Alta sensibilidad y alta especificidad Detección de CTCs viables Cuantificación celular Significación pronóstica en el cáncer de mama precoz	No análisis morfológico

Sin embargo con la RT-PCR se detecta en sangre periférica pequeñas cantidades de moléculas de mRNA específicas de determinadas proteínas que sólo son expresadas por las células epiteliales del tumor sólido. Éste fenómeno además de demostrar la presencia de la célula tumoral en sangre, también demuestra que posee su maquinaria de transcripción activa y que por tanto su capacidad invasiva está intacta^{11,39}.

Sin embargo, el principal inconveniente al que se enfrenta la RT-PCR es la detección de falsos positivos³². Mediante: a) la contaminación con DNA genómico durante la extracción del RNA; b) la expresión ilegítima de los marcadores en otros tipos celulares (transcripción en bajas cantidades de un gen específico de tejido en células no específicas); c) la inducción de los genes usados como marcadores por citoquinas

o por factores de crecimiento en trastornos hemáticos^{32,40}; y d) la presencia de pseudogenes^{32,41,42}.

Tanto con el uso de la *nested* RT-PCR y de la RT-PCR a tiempo real se consigue aumentar la sensibilidad, se puede discriminar la transcripción ilegítima, así como diseñar oligonucleótidos que no amplifiquen DNA genómico o pseudogenes resolviendo en gran parte los falsos positivos que puedan aparecer^{43,44}.

Mediante la RT-PCR a tiempo real se consigue una sensibilidad en la detección de 1 CTC entre 10^6 células nucleadas de sangre periférica⁴⁵⁻⁴⁷. Siendo el método que mejor se perfila para la detección de recidivas por vía hematológica y para identificar el alto riesgo de metástasis en el cáncer de mama⁴⁸⁻⁵⁰.

Papel de las CTCs en el cáncer de mama

Las CTCs han sido ampliamente estudiadas por su valor pronóstico en el cáncer de mama. Cuando están presentes después de una cirugía potencialmente curativa en sangre periférica, es lógico pensar en riesgo de recidiva y por tanto las pacientes son obvias candidatas al tratamiento adyuvante⁵¹.

Hay autores que describen que en el cáncer de mama precoz, la detección de CTCs mediante la cuantificación tanto por *nested* RT-PCR como por RT-PCR a tiempo real del marcador CK19 (citoqueratina 19) es un factor pronóstico independiente que disminuye el intervalo libre de enfermedad (*disease-free interval*, DFS) y la supervivencia general (“*overall survival*”, OS)^{6,52,53}. Así, en un estudio en el que se usó la RT-PCR a tiempo real, se detectaron células CK19 positivas en el 32.7% de pacientes con cáncer de mama en estadio I y II después de quimioterapia adyuvante; y su presencia fue un factor pronóstico independiente que redujo el DFS y la OS⁵⁴. El mismo grupo investigador, en otro trabajo detectó CTCs positivas en sangre periférica para RNAm CK19 en el 21.6% de 167 pacientes de cáncer de mama con ganglio axilar negativo, antes de la administración de quimioterapia adyuvante.

La presencia de estas células fue un peor factor pronóstico independiente del DFS y de la OS^{6,7}. Los mismos autores detectaron CTCs positivas en sangre periférica para mRNA CK19 en el 40.8% de 444 pacientes con estadios I-III de cáncer de mama y antes de la quimioterapia adyuvante⁸.

La presencia de estas células fue un factor pronóstico independiente que acortó el DFS y la OS. A pesar de los datos del estudio anterior, sólo el 30% de las pacientes CK19 mRNA positivos para CTCs recidivaron, mientras que un 15% de las pacientes CK19 mRNA negativos terminaron recidivando y muriendo de cáncer de mama después de 5 años de media de seguimiento⁸. Las posibles razones por las cuales a estas últimas pacientes no se les detectó CTCs en sangre periférica podrían ser varias, como por ejemplo por un error en la muestra, podría atribuirse a una subóptima sensibilidad del ensayo o de las citoqueratinas usadas como marcadores de células tumorales circulantes o incluso a la pérdida de los marcadores celulares epiteliales como consecuencia de la diseminación tumoral⁵⁵. Por otro lado, las pacientes en las que se detectó la presencia de CTCs y no sufrieron ninguna recidiva probablemente se debiera a la baja especificidad del marcador utilizado. Por ambas razones, está claro que la determinación de CTCs hasta el momento no ha ofrecido siempre un pronóstico relevante. Para mejorar este aspecto, se ha intentado aumentar la sensibilidad/especificidad en la detección de CTCs para que además de servir como una herramienta pronóstica, defina también las subpoblaciones de CTCs con gran capacidad invasiva y resistente^{56,57}. Para ello se han realizado varios estudios con otros marcadores que podrían ser sustitutos de las citoqueratinas como marcadores de recidiva, como por ejemplo mucinas, mamoglobina-A (MGB1), maspina, antígeno carcinoembrionario (CEA), HER2, EGFRvIII y cathepsina D^{40,58-66} (en la Tabla 2 se describen los trabajos más destacados).

ARTÍCULO ESPECIAL

Marcadores moleculares	Tipo de cáncer de mama	Nº pacientes (% de marcador expresado)	Método de detección	Referencia	Resultado
HER2	Operable: antes y después de quimioterapia adyuvante	214 (prequimioterapia 21%. Se elimina 30% tras tratamiento)	Nested RT-PCR	Apostolaki et al. 2007 (64)	La detección de CTCs positivas para HER2 fue un factor pronóstico independiente para el DFS, la detección de dicho marcador tras quimioterapia redujo dicho intervalo pero no la OS.
HER2	Operable: antes de quimioterapia adyuvante	216 (24.5%)	Nested RT-PCR	Apostolaki et al. 2009 (78)	La detección de CTCs positivas para HER2 fue un factor pronóstico independiente para el DFS y la OS, la detección de dicho marcador antes de la quimioterapia redujo dichos intervalos.
MGA	Operable	101 (13.9%)	Nested RT-PCR	Ntoulia et al. 2006 (61)	La detección de CTCs positivas MGA fue un factor de riesgo independiente que redujo el DFS. El 64,3% de las pacientes MGA positivas, recidivaron.
CK-19, MGA y HER2	Precoz: antes de quimioterapia adyuvante	175 (CK-19: 41.1%; MGA: 8%; HER2: 28.6%)	RT-PCR a tiempo real multimarcador	Ignatiadis et al. 2008 (69)	La presencia de CTCs redujo el DFS y la OS
CK-19	Precoz: después de quimioterapia adyuvante	179 (41%)	RT-PCR a tiempo real	Xenidis et al. 2009 (109)	La detección de CTCs positivas para CK-19 fue un factor independiente que redujo el DFS y la OS tras la quimioterapia adyuvante, indicando enfermedad residual resistente.
ER/PR	Precoz	48 (ER: 25%; PR: 4%)	RT-PCR	Fehm et al. 2009 (110)	El perfil de expresión de estos marcadores en las CTCs difiere del perfil del tumor primario influyendo en la elección del posible tratamiento.
CK-19	Pacientes en quimioterapia	30 (CK-19: 33%)	Nested RT-PCR	Bozionello et al. 2004 (111)	30 pacientes CK-19 positivos en CTCs y DTCs, que tras quimioterapia 28 (93%) negativizan la expresión de CK-19 manteniéndose negativa hasta 12 meses evaluando la evolución del tratamiento.
CK-19	Precoz: antes de quimioterapia adyuvante	444 (CK-19: 40.8%)	RT-PCR	Ignatiadis et al. 2007 (8)	CTCs: mal pronóstico clínico para los pacientes antes de la quimioterapia adyuvante
Survivina, TERT y MGA.	Operable y tratable: antes de quimioterapia	96 (Survivina: 36.2%; Telomerasa: 59.6%; MGA: 33%)	RT-PCR a tiempo real multimarcador	Shen et al. 2009 (71)	La detección conjunta de los marcadores aumentó la sensibilidad (70.2%) y la especificidad (100%) pudiendo tener significado clínico en la monitorización temprana de estos pacientes que podrían desarrollar metástasis o recidivar.
STC-1, GalNacT y MAGE-A3	Precoz	90 (al menos 1 marcador detectado en el 29% pacientes estadio I, 45% estadio II y 77% estadio III).	RT-PCR a tiempo real multimarcador	Nakagawa et al. 2007 (74)	Los niveles de CTCs obtenidos correlacionan con la progresión tumoral
MGA y Maspina	Pacientes antes y después de quimioterapia	85 (pretratamiento, MGA: 11.7%; Maspina: 23.5%)	Nested RT-PCR	Bitisik et al. 2010 (105)	El 33% de los pacientes MGA positivos después de la terapia desarrollaron metástasis. La detección de MGA podía utilizarse para evaluar la respuesta a la terapia, mientras que la expresión de maspina indicaría mayor resistencia.
TF	Metastásico	16 (TF: 80%)	Nested RT-PCR	Otero LL et al. 2011 (94)	Las pacientes con niveles altos de expresión de las CTCs del marcador TF obtuvieron una peor OS.

Existen muchos investigadores que basándose en la heterogeneidad de las CTCs han optado por realizar ensayos utilizando múltiples marcadores a la vez por RT-PCR⁶⁷⁻⁶⁹. Pero hay que destacar un estudio en concreto, en el que por primera vez se describe el uso de la RT-PCR a tiempo real con multimarcadores (CK19, mamoglobina-A y HER2) para detectar CTCs. En dicho estudio se pronostica un peor resultado clínico en pacientes con cáncer de mama precoz y demuestra ser un ensayo mucho más sensible y específico comparado con la detección de CTCs por RT-PCR a tiempo real con un único marcador⁶⁹. Otros investigadores utilizando el mismo método con los marcadores p1B, PS2, CK19 and EGP2 en pacientes con cáncer de mama metastásico, observaron que la positividad para estos marcadores se asociaba (29/94 pacientes) con una peor supervivencia libre de progresión (“progression-free survival”, PFS) y peor OS. Para las pacientes CTCs positivas la supervivencia media fue de 6 meses, mientras que las pacientes CTCs negativas la supervivencia media fue de 18 meses²⁵. Estos estudios junto con algunos otros descritos en la Tabla 2, evidencian que el uso de varios marcadores aumenta la probabilidad de detectar CTCs que hayan perdido algún marcador epitelial como consecuencia de la diseminación tumoral^{70,71}.

Clásicos y nuevos marcadores:

Citoqueratina 19

Es una proteína de filamento intermedio expresada en todos los epitelios y en un pequeño número de otros tejidos. Existen numerosos estudios que la presentan como un marcador prometedor y sensible para la detección de

células de cáncer de mama en ganglios linfáticos axilares, sangre periférica y médula ósea^{52,67,72}. Pero hay autores que han encontrado expresión de este marcador en sangre periférica⁴¹ y en médula ósea de pacientes sanos, e incluso en pacientes con neoplasias hematológicas⁷³, cuestionando su utilidad como marcador específico de detección de CTCs en el cáncer de mama. En cualquier caso la citoqueratina 19 es estable y tiene un nivel alto de expresión en tumores epiteliales, lo que la convierte en un marcador general de cánceres epiteliales¹⁸. Y en un marcador potencial de enfermedad mínima residual en sangre en el cáncer de mama⁶⁷, pudiéndose detectar entre el 20% al 40% de las pacientes mediante RT-PCR⁷⁵.

HER-2

Se trata de una glicoproteína perteneciente a la familia de receptores celulares de membrana ErbB con actividad tirosinquinasa en su dominio intracitoplasmático⁷⁶. La amplificación del gen Her-2 se ha encontrado en el 25-30% de los tumores de mama estudiados, y resulta en un aumento de expresión de la proteína que correlaciona positivamente con el número de metástasis y es indicativo de enfermedad recurrente⁷⁷. Existe un estudio reciente en el que se detectó la expresión de HER-2 en CTCs en 53 pacientes de un total de 216 con cáncer de mama precoz antes del tratamiento adyuvante. Este dato se asoció con una peor DFS y OS. Este trabajo, junto con otros reflejados en la Tabla 2, concluye que el nivel de mRNA de HER-2 podría ser un marcador pronóstico independiente importante para la detección de CTCs en esta clase de pacientes⁷⁸.

Telomerasa

La telomerasa (TERT) es una ribonucleoproteína que pertenece a un complejo multiproteico con actividad retrotranscriptasa, que mantiene la longitud de los telómeros de los cromosomas. Se ha encontrado una expresión positiva en el 90% de los cánceres siendo esta paso crucial para que una célula se transforme en inmortal⁷⁹. La TERT no se expresa generalmente en las células somáticas diferenciadas. Este marcador se ha detectado en plasma⁸⁰, en células mononucleares de sangre periférica⁸¹, y en tumores primarios de diferente histología incluido el cáncer de mama^{82,83}. En un estudio actual se ha encontrado la expresión de TERT en CTCs en el 59,6% de los pacientes con cáncer de mama estudiados; siendo negativa la expresión de dicho marcador en voluntarios sanos y controles⁷¹. La expresión de TERT en estas pacientes correlacionó con la clasificación TNM (internationally used tumor, node, metastases staging system) y la metástasis linfática. TERT se expresó en el 24.2, 67.9, 80, y 100% de los pacientes clasificados por la TNM en estadios I, II, III y IV respectivamente. Para aumentar la sensibilidad y la especificidad del estudio, los autores incluyeron la determinación de otros marcadores como la survivina y la mamoglobina mediante RT-PCR a tiempo real y concluyeron que este ensayo con multimarcadores podría ser muy útil en la monitorización clínica del cáncer de mama precoz y en su diseminación por vía hematogena desarrollando metástasis o recidivas⁷¹.

Maspina

La maspina es una proteína relacionada

con la familia serpina de inhibidores de la proteasa. Es sintetizada por las células epiteliales del tejido mamario y aunque se desconoce su mecanismo de acción, se sabe desde hace más de 10 años que actúa como una proteína supresora de tumores inhibiendo la motilidad, la capacidad invasiva y metastásica de las células cancerígenas de la mama^{84,85}.

Esta descrito que la maspina es uno de los pocos genes expresados por las células epiteliales, capaz de discriminar entre tumores primarios y sus metástasis, sugiriendo que las metástasis del cáncer de mama son distintas a nivel molecular de sus tumores primarios⁸⁶. Tanto por inmunohistoquímica, hibridación in situ como por RT-PCR se ha visto disminuida la expresión de maspina en tumores avanzados (metástasis), este dato sugiere que pacientes de cáncer de mama con menor expresión de maspina podrían tener un mayor riesgo de desarrollar metástasis^{87,88}.

Gracias a los ensayos basados en la detección de ácidos nucleicos, se ha conseguido aumentar la sensibilidad en la detección de las CTCs analizando la expresión de maspina en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama⁸⁸⁻⁹⁰. Como además se trata de una proteína expresada únicamente por las células epiteliales, la convierte en un marcador específico para la detección de células ocultas de cáncer de mama, no habiéndose detectado ni en sangre periférica, ni en médula ósea de personas sanas, ni en pacientes con neoplasias hematológicas^{73,89,90}.

Factor Tisular

El Factor Tisular (TF), también conocido como tromboplastina o factor III de la coagulación, es una glicoproteína transmembrana que actúa como iniciador de la cascada de la coagulación. En los procesos de metástasis dicho marcador se encuentra sobreexpresado sugiriendo que podría jugar un importante papel⁹¹. Existe un trabajo muy actual con 16 pacientes con carcinoma de mama avanzado, en el que utilizando la *nested* RT-PCR, se observó que el 80% de las pacientes con elevada expresión de TF terminaron falleciendo, mientras que solo el 18% de aquellas con bajos niveles de TF tuvieron el mismo comportamiento. Las pacientes con altos niveles de expresión de TF mostraron una peor OS, lo que convierte al TF como un potencial marcador pronóstico en el cáncer de mama metastásico. Pero la mayor objeción que presenta éste marcador son los posibles falsos positivos, aunque no se expresa en la mayoría de las células expuestas al flujo sanguíneo⁹²; sin embargo los monocitos, células endoteliales, y los macrófagos en condiciones de inflamación podrían expresarlo por estimulación de citoquinas⁹³. Los autores concluyen que necesitan nuevos estudios para analizar personas sanas, y pacientes con otras enfermedades para establecer la especificidad del marcador. Y establecer mediante RT-PCR a tiempo real un valor de corte para discriminar entre los niveles de TF en enfermedades inflamatorias y los niveles en el cáncer de mama metastásico⁹⁴.

Mamoglobina A

La mamoglobina A (MGA) es una proteína que exhibe homología con varias proteínas

secretoras epiteliales, formando parte de la superfamilia de las secretoglobinas (SCGB)⁹⁵. Su expresión no está asociada con la lactancia sino con la proliferación de la glándula mamaria y la diferenciación terminal⁹⁵. Sin embargo, hasta el día de hoy su función es desconocida⁹⁶.

La determinación de MGA se ha convertido en uno de los principales métodos para la detección de CTCs mediante RT-PCR, y es el marcador de cáncer de mama más estudiado después de la citoqueratina 19 (CK-19)³². Existen datos que reafirman a la MGA y a la maspina como marcadores específicos para cáncer de mama, expresándose en un 97% y un 80% de las muestras de tejido con carcinoma mamario, respectivamente⁷³. Hay un estudio actual que demuestra como la detección de CTCs por *nested* RT-PCR, usando como único marcador la mamoglobina en pacientes con cáncer de mama invasivo en el momento del diagnóstico, se asocia con un peor pronóstico, los autores proponen a la mamoglobina como un indicador pronóstico adicional⁹⁷.

Aunque parecía que la expresión de MGA estaba restringida a la glándula mamaria adulta⁹⁸, en estudios recientes se ha detectado también en tejidos normales y malignos del tracto genital femenino (cervix, útero y ovario) y en efusiones malignas ginecológicas⁹⁹⁻¹⁰³. Sin embargo, se ha encontrado una expresión de MGA significativamente mayor en tejidos de mama respecto de tejidos de ovario y de endometrio¹⁰¹. También se ha visto expresión de MGA en tejidos normales y en tumores de las glándulas sudoríparas¹⁰³, y salivales¹⁰²; y raramente y en bajo grado de expresión en otros tejidos⁹⁹.

En sangre periférica de personas sanas sin embargo, son numerosos los trabajos en los que no se detecta ningún caso de expresión de MGA, demostrando su gran especificidad (superando incluso a la CK19)^{40,104,106}.

A diferencia de la maspina, la MGA no es inducida por ninguna citoquina lo que se traduce en una mayor especificidad. Al no haber interferencia por citocinas se evita de este modo posibles falsos positivos¹⁰⁷. Los resultados de numerosos estudios sugieren que MGA es un marcador de alta especificidad e independiente de los factores pronósticos tradicionalmente utilizados en el cáncer de mama^{55,61,100,106,108}.

CONCLUSIONES:

Las perspectivas futuras en el uso de esta tecnología y de estos marcadores para la detección de CTCs son muy buenas. Pero es necesario realizar nuevos estudios clínicos para corroborar si la expresión de estos marcadores en sangre periférica de pacientes con carcinoma mamario (principalmente en las pacientes sin evidencia de metástasis), puede brindar un pronóstico en la evolución de la enfermedad y contribuir en la elección del tratamiento que haya que seguir para prevenir su recidiva. Además, la estandarización de las técnicas moleculares para la determinación de CTCs en los laboratorios clínicos asistenciales es hoy día relativamente sencilla.

En un futuro cercano, la detección de este tipo de células y su estudio genético en profundidad, podría ser una herramienta predictiva útil para la individualización del tratamiento del cáncer de mama.

AGRADECIMIENTOS:

Los autores agradecen a la Dra. Juana María Mateos Muñoz su ánimo y apoyo en la preparación de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lee JA, Kim KI, Bae JW, Jung YH, An H, Lee ES. Triple negative breast cancer in Korea-distinct biology with different impact of prognostic factors on survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Aug; 123(1):177-87.
2. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:1420-30.
3. Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF, et al. Micrometastatic breast cancer cells in bone marrow at primary surgery: prognostic value in comparison with nodal status. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1652-8.
4. Braun S, Pantel K, Müller P, Janni W, Hepp F, Kantenich CR, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342:525-33.
5. Bernd Gerber, Mathias Freund, Toralf Reimer. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Feb;107(6):85-91.
6. Stathopoulou A, Vlachonikolis I, Mavroudis D, Perraki M, Kouroussis Ch, Apostolaki S, et al. Molecular detection of cytokeratin-19-positive cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their prognostic significance. *J Clin Oncol* 2002;20:3404-12.
7. Xenidis N, Perraki M, Kafousi M, Apostolaki S, Bolonaki I, Stathopoulou A, et al. Predictive and prognostic value of peripheral blood cytokeratin-19 mRNA-positive cells detected by real-time polymerase chain reaction in node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:3756-62.

8. Ignatiadis M, Xenidis N, Perraki M, Apostolaki S, Politaki E, Kafousi M, et al. Different prognostic value of cytokeratin-19 mRNA-positive circulating tumor cells according to estrogen receptor and HER2 status in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5194-202.
9. Fehm T, Müller V, Alix-Panabières C, Pantel K. Micrometastatic spread in breast cancer: detection, molecular characterization and clinical relevance. *Breast Cancer Res* 2008; 10(suppl 1):S1.
10. Jiang WG, Martin TA, Mansel RE. Molecular detection of micro-metastasis in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43:13-31.
11. Hüseman Y, Geigl JB, Schubert F, Musiani P, Meyer M, Burghart E, et al. Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell* 2008;13:58-68.
12. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:781-91.
13. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, et al. Circulating tumor cells versus imaging—predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:6403-9.
14. Cerveira N, Torres L, Rocha P, Bizarro S, Pereira D, Abreu J, et al. Highly sensitive detection of the MGB1 transcript (mammaglobin) in the peripheral blood of breast cancer patients. *Int J Cancer*. 2004;108:592-5.
15. Müller V, Stahmann N, Riethdorf S, Rau T, Zabel T, Goetz A, et al. Circulating tumor cells in breast cancer: correlation to bone marrow micrometastases, heterogeneous response to systemic therapy and low proliferative activity. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3678-85.
16. Asworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in tumors were seen in the blood after death. *Aust Med J* 1869; 14:146-7.
17. Fehm T, Sagalowsky A, Clifford E, Beitsch P, Saboorian H, Euhus D, et al. Cytogenetic evidence that circulating epithelial cells in patients with carcinoma are malignant. *Clin Cancer Res* 2002;8:2073-84.
18. Fabisiewicz A, Kulik J, Kober P, Brewcyfska E, Piefkowski T, Siedlecki JA. Detection of circulating breast cancer cells in peripheral blood by a two-marker reverse transcriptase- polymerase chain reaction assay. *Acta Biochim Pol*. 2004;51:747-55.
19. Ring A, Smith IE, Dowsett M. Circulating tumour cells in breast cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5:79-88.
20. Tewes M, Aktas B, Welt A, Mueller S, Hauch S, Kimmig R, et al. Molecular profiling and predictive value of circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer: an option for monitoring response to breast cancer related therapies. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115:581-90.
21. Biggers B, Knox S, Grant M, Kuhn J, Nemunatitis J, Fisher T, et al. Circulating tumor cells in patients undergoing surgery for primary breast cancer: preliminary results of a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:969-71.
22. Pachmann K, Camara O, Kavallaris A, Krauspe S, Malarski N, Gajda M, et al. Monitoring the response of circulating epithelial tumor cells to adjuvant chemotherapy in breast cancer allows detection of patients at risk of early relapse. *J Clin Oncol* 2008; 26:1208-15.
23. Gerges N, Janusz R, Jabado N. New technologies for the detection of circulating tumour cells. *British Medical Bulletin* 2010; 94: 49-64.
24. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2877.
25. Weigelt B, Bosma AJ, Hart AA, Rodenhuis S, Van 't Veer LJ. Marker genes for circulating tumour cells predict survival in metastasized breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;88:1091-4.
26. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3213-21.

27. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6302-9.
28. Kurihara T, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Tsuji S, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with pancreatic cancer: a preliminary result. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:189-95.
29. Szatanek R, Drabik G, Baran J, Kolodziejczyk P, Kulig J, Stachura J, et al. Detection of isolated tumour cells in the blood and bone marrow of patients with gastric cancer by combined sorting, isolation and determination of MAGE-1, -2 mRNA expression. *Oncol Rep* 2008;19:1055-60.
30. Beecken WD, Engl T, Engels K, Blumenberg C, Oppermann E, Camphausen K, et al. Clinical relevance of maspin expression in bladder cancer. *World J Urol* 2006;24:338-44.
31. Woenckhaus M, Bubendorf L, Dalquen P, Foerster J, Blaszyk H, Mirlacher M, et al. Nuclear and cytoplasmic maspin expression in primary non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2007;60:483-6.
32. Lacroix M. Significance, detection and markers of disseminated breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1033-67.
33. Slade MJ, Payne R, Riethdorf S, Ward B, Zaidi SA, Stebbing J, Palmieri C, et al. Comparison of bone marrow, disseminated tumour cells and blood-circulating tumour cells in breast cancer patients after primary treatment. *Br J Cancer* 2009;100:160-6.
34. Gradilone A, Raimondi C, Nicolazzo C, Petracca A, Gandini O, Vincenzi B, et al. Circulating tumor cells lacking cytokeratin in breast cancer: the importance of being mesenchymal. *J Cell Mol Med*. 2011 Feb 25. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01285.x.
35. Ignatiadis M, Georgoulis V, Mavroudis D. Circulating tumor cells in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:55-60.
36. Mostert B, Sleijfer S, Foekens JA, Gratama JW. Circulating tumor cells (CTCs): detection methods and their clinical relevance in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2009 Aug;35(5):463-74.
37. Ring AE, Zabaglo L, Ormerod MG, Smith IE, Dowsett M. Detection of circulating epithelial cells in the blood of patients with breast cancer: comparison of three techniques. *Br J Cancer* 2005;92:906-12.
38. Gilbey AM, Burnett D, Coleman RE, Holen I. The detection of circulating breast cancer cells in blood. *J Clin Pathol*. 2004;57:903-11.
39. Lin YC, Wu Chou YH, Liao IC, Cheng AJ. The expression of mammaglobin mRNA in peripheral blood of metastatic breast cancer patients as an adjunct to serum tumor markers. *Cancer Lett*. 2003;191:93-9.
40. Zach O, Kasparu H, Krieger O, Hehenwarter W, Girschikofsky M, Lutz D. Detection of circulating mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients via a nested reverse transcriptase polymerase chain reaction assay for mammaglobin mRNA. *J Clin Oncol* 1999;17:2015-9.
41. Jung R, Krüger W, Hosch S, Holweg M, Kröger N, Gutensohn K, et al. Specificity of reverse transcriptase polymerase chain reaction assays designed for the detection of circulating cancer cells is influenced by cytokines in vivo and in vitro. *Br J Cancer* 1998;78:1194-8.
42. Kowalewska M, Chechlinska M, Markowicz S, Kober P, Nowak R. The relevance of RT-PCR detection of disseminated tumour cells is hampered by the expression of markers regarded as tumour-specific in activated lymphocytes. *Eur J Cancer* 2006;42:2671-4.
43. Stathopoulou A, Ntoulia M, Perraki M, Apostolaki S, Mavroudis D, Malamos N, et al. A highly specific real-time RT-PCR method for the quantitative determination of CK-19 mRNA positive cells in peripheral blood of patients with operable breast cancer. *Int J Cancer* 2006;119:1654-9.

44. Baker M, Gillanders WE, Mikhitarian K, Mitas M, Cole D. The molecular detection of micrometastatic breast cancer. *Am J Surg*. 2003;186:351-8.
45. Lianidou ES, Markou A. Circulating tumor cells in breast cancer: detection systems, molecular characterization, and future challenges. *Clin Chem*. 2011 Sep;57(9):1242-55.
46. Houghton RL, Dillon DC, Molesh DA, Zehentner BK, Xu J, Jiang J, et al. Transcriptional complementarity in breast cancer: application to detection of circulating tumor cells. *Mol Diagn*. 2001;6:79-91.
47. Sieuwerts AM, Kraan J, Bolt-de Vries J, van der Spoel P, Mostert B, Martens JW, et al. Molecular characterization of circulating tumor cells in large quantities of contaminating leukocytes by a multiplex real-time PCR. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Dec;118(3):455-68.
48. Alix-Panabières C, Riethdorf S, Pantel K. Circulating tumor cells and bone marrow micrometastasis. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5013–5021.
49. Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature* 2002; 418: 823.
50. Gradilone A, Naso G, Raimondi C, Cortesi E, Gandini O, Vincenzi B, et al. Circulating tumor cells (CTCs) in metastatic breast cancer (MBC): prognosis, drug resistance and phenotypic characterization. *Ann Oncol*. 2011 Jan;22(1):86-92.
51. Ignatiadis M, Georgoulas V, Mavroudis D. Micrometastatic disease in breast cancer: Clinical implications. *European journal of cancer* 2008; 44: 2726-36.
52. Stathopoulou A, Gizi A, Perraki M, Apostolaki S, Malamos N, Mavroudis D, et al. Real-time quantification of CK-19 mRNA-positive cells in peripheral blood of breast cancer patients using the lightcycler system. *Clin. Cancer Res*. 9(14)(2003) 5145–5151.
53. Daskalaki A, Agelaki S, Perraki M, Apostolaki S, Xenidis N, Stathopoulos E, et al. Detection of cytokeratin-19 mRNA-positive cells in the peripheral blood and bone marrow of patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 2009; 101:589-97.
54. Xenidis N, Apostolaki S, Perraki M. Circulating CK-19 mRNA (+) cells in patients with stage I and II breast cancer after the completion of adjuvant chemotherapy: evaluation of their prognostic relevance. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(Suppl. 1) [abstract 109].
55. Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells – an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005;5:744–9.
56. Gazzaniga P, Gradilone A, Naso G, Cortesi E, Gianni W, Frati L, et al. Chemoresistance profile of circulating tumor cells: toward a clinical benefit? *Int J Cancer* 2008; 123: 1730–1732.
57. Gazzaniga P, Naso G, Gradilone A, Cortesi E, Gandini O, Gianni W, et al. Chemosensitivity profile assay of circulating cancer cells (CTCs): prognostic and predictive value in epithelial tumors. *Int J Cancer* 2010; 126(10): 2437–2447.
58. de Cremoux P, Extra JM, Denis MG, Pierga JY, Bournstyn E, Nos C, et al. Detection of MUC1- expressing mammary carcinoma cells in the peripheral blood of breast cancer patients by real-time polymerase chain reaction. *Clin Cancer Res* 2000;6:3117–22.
59. Zach O, Kasparu H, Wagner H, Krieger O, Lutz D. Prognostic value of tumour cell detection in peripheral blood of breast cancer patients. *Acta Med Austriaca Suppl* 2002;59:32–4.
60. Silva AL, Tome MJ, Correia AE, Passos-Coelho JL. Human mammaglobin RT-PCR assay for detection of occult breast cancer cells in hematopoietic products. *Ann Oncol* 2002;13:422–9.
61. Ntoulia M, Stathopoulou A, Ignatiadis M, Malamos N, Mavroudis D, Georgoulas V, et al. Detection of mammaglobin A-mRNA-positive circulating tumor cells in peripheral blood of patients with operable breast cancer with nested RT-PCR. *Clin Biochem* 2006;39:879–87.

62. Stathopoulou A, Mavroudis D, Perraki M, Apostolaki S, Vlachonikolis I, Lianidou E, et al. Molecular detection of cancer cells in the peripheral blood of patients with breast cancer: comparison of CK-19, CEA and maspin as detection markers. *Anticancer Res* 2003;23:1883-90.
63. Brandt B, Roetger A, Heidl S, Jackisch C, Lelle RJ, Assmann G, et al. Isolation of blood-borne epithelium-derived c-erbB-2 oncoprotein-positive clustered cells from the peripheral blood of breast cancer patients. *Int J Cancer* 1998;76:824-8.
64. Apostolaki S, Perraki M, Pallis A, Bozionelou V, Agelaki S, Kanellou P, et al. Circulating HER2 mRNA-positive cells in the peripheral blood of patients with stage I and II breast cancer after the administration of adjuvant chemotherapy: evaluation of their clinical relevance. *Ann Oncol* 2007;18:851-8.
65. Silva HA, Abraúl E, Raimundo D, Dias MF, Marques C, Guerra C, et al. Molecular detection of EGFRvIII-positive cells in the peripheral blood of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2006;42:2617-22.
66. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bode S, Wallwiener D, et al. Prognostic relevance of cathepsin D detection in micrometastatic cells in the bone marrow of patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:145-54.
67. Reinholz MM, Nibbe A, Jonart LM, Kitzmann K, Suman VJ, Ingle JN, et al. Evaluation of a panel of tumor markers for molecular detection of circulating cancer cells in women with suspected breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:3722-32.
68. Zehentner BK, Secrist H, Hayes DC, Zhang X, Ostenson RC, Loop S, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of breast cancer patients during or after therapy using a multigene real-time RT-PCR assay. *Mol Diagn Ther* 2006;10:41-7.
69. Ignatiadis M, Kallergi G, Ntoulia M, Perraki M, Apostolaki S, Kafousi M, et al. Prognostic value of the molecular detection of circulating tumor cells using a multimarker reverse transcription-PCR assay for cytokeratin 19, mammaglobin A, and HER2 in early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2593-600.
70. Chen Y, Zou TN, Wu ZP, Zhou YC, Gu YL, Liu X, et al. Detection of cytokeratin 19, human mammaglobin, and carcinoembryonic antigen-positive circulating tumor cells by three-marker reverse transcription-PCR assay and its relation to clinical outcome in early breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2010 Apr-Jun;25(2):59-68.
71. Shen C, Hu L, Xia L, Li Y. The detection of circulating tumor cells of breast cancer patients by using multimarker (Survivin, hTERT and hMAM) quantitative real-time PCR. *Clin Biochem*. 2009 Feb;42(3):194-200.
72. Moscinski L, Trudeau W, Fields K, Eifenbein G. High-sensitivity detection of minimal residual breast carcinoma using the polymerase chain reaction and primers for cytokeratin 19. *Diagnostic Mol Pathol* 1996, 5, 173±180.
73. Corradini P, Voena C, Astolfi M, Dell'Oro S, Pilotti S, Arrigoni G, et al. Maspin and mammaglobin genes are specific markers for RT-PCR detection of minimal residual disease in patients with breast cancer. *Ann Oncol*. 2001;12:1693-8.
74. Nakagawa T, Martinez SR, Goto Y, Koyanagi K, Kitago M, Shingai T, et al. Detection of circulating tumor cells in early-stage breast cancer metastasis to axillary lymph nodes. *Clin Cancer Res*. 2007 Jul 15;13(14):4105-10.
75. Saloustros E, Mavroudis D. Cytokeratin 19-positive circulating tumor cells in early breast cancer prognosis. *Future Oncol*. 2010 Feb;6(2):209-19.
76. Albanell Mestres J, Muñoz Mateo M, Gascón P. ErbB tyrosine kinase receptor inhibitors in breast cancer. *Rev Oncol* 2004; 6:12-21.
77. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S, Price CP. Monitoring the circulating levels of the HER2/neu oncoprotein in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004; 5(2):105-116.
78. Apostolaki S, Perraki M, Kallergi G, Kafousi M, Papadopoulos S, Kotsakis A, et al. Detection of occult HER2 mRNA-positive tumor cells in the peripheral blood of patients with operable breast cancer: evaluation of their

- prognostic relevance. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Oct;117(3):525-34.
79. Friel AM, Corcoran C, Crown J, O'Driscoll L. Relevance of circulating tumor cells, extracellular nucleic acids, and exosomes in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Oct;123(3):613-25.
80. Terrin L, Rampazzo E, Pucciarelli S, Agostini M, Bertorelle R, Esposito G, et al. Relationship between tumor and plasma levels of hTERT mRNA in patients with colorectal cancer: implications for monitoring of neoplastic disease. *Clin Cancer Res* 2008; 14(22):7444–7451.
81. Li H, Diao TY, Zhou ZY, Yang FY, Ma Q, Li QH. Relationship between the expression of hTERT and EYA4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells with the progressive stages of carcinogenesis of the esophagus. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Nov 25;28:145.
82. Elder EE, Xu D, Höög A, Enberg U, Hou M, Pisa P, et al. KI-67 AND hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Mod Pathol.* 2003 Mar;16(3):246-55.
83. Chen XQ, Bonnefoi H, Pelte MF, Lyautey J, Lederrey C, Movarekhi S, et al. Telomerase RNA as a detection marker in the serum of breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2000 Oct;6(10):3823-6.
84. Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ, Thor A, Neveu M, Sheng S, et al. Maspin, a serpin with tumor-suppressing activity in human mammary epithelial cells, *Science* 1994, 263, 526±529.
85. Zhang M, Volpert O, Shi YH, Bouck N. Maspin is an angiogenesis inhibitor. *Nat Med* 2000;6:196–9.
86. Vecchi M, Confalonieri S, Nuciforo P, Viganò MA, Capra M, Bianchi M, et al. Breast cancer metastases are molecularly distinct from their primary tumors. *Oncogene* 2008;27: 2148-58.
87. Joensuu K, Leidenius M, Andersson L, Heikkilä P. High expression of maspin is associated with early tumor relapse in breast cancer. *Human Pathology* 2009, 40, 1143–1151.
88. Maass N, Hojo T, Rösel F, Ikeda T, Jonat W, Nagasaki K. Down regulation of the tumor suppressor gene maspin in breast carcinoma is associated with a higher risk of distant metastasis. *Clinical Biochemistry* 2001, 34, 303–307.
89. Luppi M, Morselli M, Bandieri E, Federico M, Marasca R, Barozzi P, et al. Sensitive detection of circulating breast cancer cells by reverse-transcriptase polymerase chain reaction of maspin gene. *Ann Oncol* 1996; 7: 619-24.
90. Sabbatini R, Federico M, Morselli M, Depenni R, Cagossi K, Luppi M, et al. Detection of circulating tumor cells by reverse transcriptase polymerase chain reaction of maspin in patients with breast cancer undergoing conventional- dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1914-20.
91. Versteeg HH, Spek CA, Peppelenbosch MP, Richel DJ. Tissue factor and cancer metastasis: the role of intracellular and extracellular signaling pathways. *Mol Med.* 2004; 10(1-6):6–11.
92. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol* 1989; 134(5):1087–97.
93. Osterud B, Bjørklid E. The production and availability of tissue thromboplastin in cellular populations of whole blood exposed to various concentrations of endotoxin. An assay for detection of endotoxin. *Scand J Haematol* 1982; 29(2):175–84.
94. Otero LL, Alonso DF, Castro M, Cinat G, Gabri MR, Gomez DE. Tissue factor as a novel marker for detection of circulating cancer cells. *Biomarkers.* 2011 Feb;16(1):58-64.
95. Watson MA, Darrow C, Zimonjic DB, Popescu NC, Fleming TP. Structure and transcriptional regulation of the human mammaglobin gene, a breast cancer associated member of the uteroglobin gene family localized to chromosome 11q13. *Oncogen.* 1998;16:817-24.
96. Gargano G, Agnese V, Calò V, Corsale S, Augello C, Bruno L, et al. Detection and quantification of mammaglobin in the blood of breast cancer patients: can it be useful as a potential clinical marker? Preliminary results of a GOIM (Gruppo

99. Zafrakas M, Petschke B, Donner A, Fritzsche F, Kristiansen G, Knüchel R, et al. Expression analysis of mammaglobin A (SCGB2A2) and lipophilin B (SCGB1D2) in more than 300 human tumors and matching normal tissues reveals their co-expression in gynecologic malignancies. *BMC Cancer*. 2006;6:88.
100. Suchy B, Austrup F, Driesel G, Eder C, Kusiak I, Uciechowski P, et al. Detection of mammaglobin expressing cells in blood of breast cancer patients. *Cancer Lett*. 2000;158:171-8.
101. Grünwald K, Haun M, Fiegl M, Urbanek M, Müller-Holzner E, Massoner A, et al. Mammaglobin expression in gynaecologic malignancies and malignant effusions detected by nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Lab Invest*. 2002;82:1147-53.
102. Sasaki E, Tsunoda N, Hatanaka Y, Mori N, Iwata H, Yatabe Y. Breast-specific expression of MGB1/mammaglobin: an examination of 480 tumors from various organs and clinicopathological analysis of MGB1-positive breast cancers. *Mod Pathol*. 2007;20:208-14.
103. Sjödin A, Guo D, Hofer PA, Henriksson R, Hedman H. Mammaglobin in normal human sweat glands and human sweat gland tumors. *J Invest Dermatol*. 2003;121:428-9.
104. Grünwald K, Haun M, Urbanek M, Fiegl M, Müller-Holzner E, Gunsilius E, et al. Mammaglobin gene expression: a superior marker of breast cancer cells in peripheral blood in comparison to epidermal-growth-factor receptor and cytokeratin-19. *Lab Invest*. 2000;80:1071-7.
105. Bitisik O, Saip P, Saglam S, Derin D, Dalay N. Mammaglobin and maspin transcripts in blood may reflect disease progression and the effect of therapy in breast cancer. *Genet Mol Res*. 2010;9(1):97-106.
106. Lin YC, Chen SC, Hsueh S, Lo YF, Chow-Wu YH, Liaw IC, et al. Lack of correlation between expression of human mammaglobin mRNA in peripheral blood and known prognostic factors for breast cancer patients. *Cancer Sci*. 2003;94:99-102.
107. Ballestrero A, Garuti A, Bertolotto M, Rocco I, Boy D, Nencioni A, et al. Effect of different cytokines on mammaglobin and maspin gene expression in normal leukocytes: possible relevance to the assays for the detection of micrometastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;92:1948-52.
108. Zehentner BK, Persing DH, Deme A, Toure P, Hawes SE, Brooks L, et al. Mammaglobin as a novel breast cancer biomarker: multigene reverse transcription-PCR assay and sandwich ELISA. *Clin Chem*. 2004;50:2069-76.
109. Xenidis N, Ignatiadis M, Apostolaki S, Perraki M, Georgoulas V, Mavroudis D, et al. Cytokeratin-19 mRNA-positive circulating tumor cells after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2177-84.
110. Fehm T, Hoffmann O, Aktas B, Becker S, Solomayer EF, Wallwiener D, et al. Detection and characterization of circulating tumor cells in blood of primary breast cancer patients by RTPCR and comparison to status of bone marrow disseminated cells. *Breast Cancer Res* 2009;11:R59.
111. Bozionellou V, Mavroudis D, Perraki M, Stathopoulou A, Lianidou E, Georgoulas V, et al. Trastuzumab administration can effectively target chemotherapy-resistant cytokeratin-19 messenger RNA-positive tumor cells in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:8185-94.

THE SEPSIS SIX

María Luisa Gómez Grande, Alfonso Ambrós Checa, Hasanía Abdelhadi Álvarez.

Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia:

María Luisa Gómez Grande
C/ Obispo Rafael Torija s/n
C.P. 13005 Ciudad Real. España

PALABRAS CLAVE:

Sepsis, mortalidad, paciente crítico, surviving sepsis campaign, sepsis bundle.

RESUMEN:

La sepsis es la segunda causa de muerte en los países industrializados, llevando asociado un importante gasto sanitario. En el año 2004, conscientes del problema, la European Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine y el International Sepsis Forum, en el marco de la Surviving Sepsis Campaign publicaron unas recomendaciones, que se actualizaron en 2008, cuyo objetivo era protocolizar el tratamiento de la sepsis. Con ello, se ha conseguido disminuir la mortalidad en 6 puntos. El objetivo de este manuscrito es difundir las recomendaciones de las sociedades científicas y concienciar a los profesionales del Hospital General Universitario de Ciudad Real de la importancia del diagnóstico y tratamiento de la sepsis, animando a aplicar estos paquetes de medidas recomendados precozmente, para evitar complicaciones mayores. Nos limitamos a las medidas recomendadas en las 6 primeras horas por su sencillez, su precio y su eficacia, sin entrar en aquellas reservadas a los pacientes críticos y de aplicación en unidades especializadas.

Objetivo: Realizar una revisión de las recomendaciones vigentes que facilite concienciar a los profesionales del Hospital General Universitario de Ciudad Real, de la importancia y necesidad del diagnóstico y tratamiento precoces de la sepsis, animando a aplicar estos paquetes de medidas desde cualquier nivel asistencial, para evitar complicaciones mayores y gastos evitables.

Estrategia de Búsqueda: Bases de datos bibliográficas (Medline), Revistas científicas, webs científicas, fuentes propias.

Selección de Estudios: Basada principalmente en la relevancia científica de las fuentes de información.

SINTESIS DE RESULTADOS:

La sepsis es la segunda causa de muerte en los países industrializados, por delante de la enfermedad oncológica (1, 2); en España se ha estimado la mortalidad anual en 17.000 personas. Esteban *et al.* en un estudio en hospitales madrileños encontraron 367 casos de sepsis por cada 100.000 habitantes adultos (104 casos de sepsis grave y 31 casos de shock séptico) que suponen un 4,4% de los ingresos hospitalarios; sólo el 32% de los casos de sepsis grave (SpG) recibieron cuidados en una UVI y la mortalidad fue de un 12,8% para el conjunto de las sepsis, un 20,7% para las sepsis graves y un 45,7% en el caso de los shocks sépticos (3).

La mortalidad apenas se había reducido a pesar de los avances farmacológicos, quirúrgicos y de soporte de órganos. La magnitud del problema impulsó a las sociedades científicas americana y europea (European Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine y el International Sepsis Forum), en el marco de la Surviving Sepsis Campaign (SSC), a publicar las recomendaciones sobre el manejo de estos enfermos en el año 2004, cuando la evidencia de algunas medidas estaba aún por demostrar (4), (www.survivingsepsis.org).

En el año 2008 se publicó una actualización (5) de estas medidas tras comprobar que aunque la aplicación aislada no tenía gran efecto sobre la mortalidad, a excepción de alguna de ellas, la aplicación conjunta de todas conseguía una reducción de la mortalidad de 6 puntos porcentuales en términos absolutos (6). Actualmente se recomienda el tratamiento de la

sepsis utilizando paquetes de tratamiento o bundles. Un bundle es un conjunto de medidas dirigidas a tratar una determinada enfermedad y que, cuando se aplican en bloque, consiguen mejores resultados que cuando se implementan individualmente. Las prácticas incluidas en un bundle se construyen con las mejores evidencias disponibles. Los “Severe Sepsis Bundles” son una serie de medidas terapéuticas que aplicadas sistemáticamente a los enfermos con SpG logran mejores resultados.

En EDUSEPSIS (7), un estudio español sobre optimización del tratamiento de la sepsis siguiendo las recomendaciones de la SSC, la mortalidad hospitalaria combinada de los casos de SpG y shock séptico (SSt) bajó de un 44% a un 39%. Estas recomendaciones consisten en un proceso organizado que permite el reconocimiento precoz y la aplicación de medidas terapéuticas basadas en la evidencia. Los puntos principales de esta estrategia son:

1. Crear la conciencia del problema de la sepsis entre los profesionales de la salud y los gestores.
2. Mejorar el diagnóstico: precoz y adecuado.
3. Optimizar el uso del tratamiento apropiado.
4. Educar a los profesionales de la salud en el diagnóstico y tratamiento.
5. Mejorar los cuidados post-UCI de los enfermos sépticos.

6. Fomentar la recogida de datos para extraer conclusiones para desarrollar estándares generales de cuidados.

El interés por la utilización de protocolos en el diagnóstico y tratamiento de la sepsis se está implantando con fuerza en los hospitales españoles. En algunos se ha creado lo que se ha dado en llamar un “Código Sepsis”, consistente en una actuación conjunta y protocolizada de todos los servicios en los que puede aparecer un paciente séptico. En este trabajo reflejamos las últimas recomendaciones de la SSC sobre las actuaciones que, aplicadas precozmente, pueden evitar el ingreso del paciente en la UCI y, en cualquier caso, puede rascar unos puntos a las tasas de mortalidad.

Consideramos esta revisión como el primer paso para desarrollar un “Código Sepsis” en el Hospital General Universitario de Ciudad Real.

THE SEPSIS SIX: LA PRIMERA HORA

De la misma manera que en el síndrome coronario agudo, el traumatismo cráneo-encefálico o el ictus, la atención precoz del paciente con sepsis aumenta la supervivencia y disminuye las secuelas, por tanto, el manejo de la sepsis debemos considerarlo urgente independientemente del nivel asistencial en el que nos encontremos.

Aunque nos hemos resistido a la utilización de anglicismos, ciertas expresiones se recuerdan mejor con estos términos; es el caso

de “*The Sepsis Six*” cuya musicalidad, es fácil de traer a la memoria. “*The sepsis six*” es el paquete de medidas terapéuticas que se deben iniciar en la primera hora tras la detección del síndrome séptico; para ello es esencial que el personal sanitario recoja puntualmente las constantes que reflejan signos de sepsis o de disfunción orgánica (frecuencia respiratoria y cardiaca, presión arterial, temperatura o diuresis).

La SSC recomienda que durante la primera hora de atención al paciente se realicen las siguientes medidas:

1. Administrar oxígeno.
2. Medir el lactato sérico, o la alternativa disponible.
3. Obtener hemocultivos y/u otros cultivos, en función del origen de la infección, y considerar el control del foco infeccioso (drenar abscesos, evacuar colecciones,...).
4. Administrar precozmente antibióticos intravenosos empíricos.
5. Iniciar la administración de fluidos.
6. Monitorizar la diuresis.

Con estas medidas se pretende 1, conocer precozmente la situación de perfusión tisular, 2, tomar medidas para conocer la etiología microbiana y, 3, atacar con prontitud la etiología y los mecanismos fisiopatológicos de la sepsis.

RESUCITACIÓN: LAS SEIS PRIMERAS HORAS

La SSC (5) recomienda unos *bundles* basados en la evidencia que tienen que ser completados dentro de las 6 primeras horas de atención al enfermo con SpG, SSt y/o lactato >4 mmol/L (36 mg/dL), asumibles en todos los niveles sanitarios. Resumidas, son:

1. Medir el lactato sérico y su evolución con el tratamiento.
2. Obtener cultivos antes de la administración de antibióticos.
3. Administración de tratamiento antibiótico empírico en las 3 primeras horas, si el paciente está en urgencias, o en la 1ª hora si está ingresado.
4. Tratar la hipotensión y/o el lactato elevado con fluidos:
 - 4.1. Administrar un mínimo de 20 mL/Kg de cristaloides o equivalente.
 - 4.2. Administrar fármacos vasopresores para mantener la presión arterial media >65 mm Hg (sólo en unidades especializadas).
5. Si persiste la hipotensión y/o lactato >4 mmol/L, medir la presión venosa central y la saturación venosa central de oxígeno.

1. Medición del lactato sérico

El aumento del lactato en los enfermos con SpG o SSt se debe al metabolismo anaerobio

derivado de la hipoperfusión tisular y, habitualmente, cursa con hipotensión arterial. Sin embargo, no son sinónimos; en algunas ocasiones pueden detectarse acidosis láctica sin hipotensión, lo que se ha venido a llamar *shock encriptado* (9). Por otra parte, la hiperlactatemia puede aparecer en situaciones distintas a la sepsis (fallo hepático, efecto farmacológico, shock cardiogénico,...).

Una gasometría venosa, obtenida cuando se canaliza una vía, nos informa rápidamente sobre los niveles de ácido láctico. Aunque se ha discutido de la utilidad de la gasometría venosa frente a la arterial, actualmente no existe consenso y las recomendaciones de la SSC del 2008 aceptan utilizar ambas.

Un menor nivel de ácido láctico indica una mejor perfusión tisular. Durante el tratamiento de la sepsis una determinación aislada no tiene valor pronóstico, pero las determinaciones seriadas pueden guiarnos en el tratamiento (10).

2. Obtención de cultivos antes de la antibioterapia.

Un 30-50% de los enfermos sépticos presentan hemocultivos positivos. La SSC recomienda obtener cultivos previos a la administración del antibiótico, si esto no supone un retraso importante en la administración de los mismos (recomendación 1C). La obtención de muestras para cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico evita que este dificulte el crecimiento del germen en los medios de cultivo (11).

En todo enfermo séptico debemos obtener dos o más hemocultivos. Además, si se sospecha infección de un catéter venoso se deben obtener una muestra de sangre a través de éste; si el crecimiento es más precoz en la sangre del catéter, indica la presencia de infección del catéter. La obtención de muestras para hemocultivos, en enfermos ingresados o en los que acuden a Urgencias, no supone retraso en el manejo precoz del síndrome séptico.

En el caso de un foco accesible (fluido orgánico, herida purulenta o colecciones de acceso quirúrgico) también se deben obtener muestras, preferiblemente mediante aspiración con jeringa y evitando la toma con torunda.

3. Administración precoz de antibióticos

Algunos trabajos han comunicado que el tiempo de hipotensión previo a la administración del antibiótico en el SSt se correlaciona, inversamente, con la supervivencia (12); otros estudios han confirmado la disminución de la mortalidad de enfermos con sepsis por gram-positivos y gram-negativos al administrar precozmente el tratamiento antimicrobiano apropiado (13, 14). La SSC recomienda la administración del antibiótico empírico en la primera hora de tratamiento de la SpG (clase 1D) y SSt (Clase 1B).

La elección del antibiótico empírico depende de la localización de la infección, de las características epidemiológicas del enfermo y del medio en el que se encuentre. La SSC recomienda una terapia combinada en caso de infección por *Pseudomona* (2D), aunque la evidencia no es definitiva en este aspecto, y en pacientes

neutropénicos (2D).

Recomendaciones:

1. Establecer protocolos hospitalarios para la antibioterapia precoz (primera hora) en función de las características epidemiológicas del centro y su población.

2. Dotar de estos antibióticos a los Servicios de Urgencia Hospitalarios y a la UCI para evitar el retraso en la administración.

3. Administrar los antibióticos simultáneamente a través de varias vías para conseguir rápidamente niveles adecuados frente a todos los microorganismos sospechados.

4. Cubrir gram-positivos y gram-negativos.

5. Conseguir la historia clínica del enfermo y aclarar dudas sobre los factores de riesgo (hongos, organismos resistentes, etc.).

6. Considerar la doble terapia para cubrir *Pseudomonas*.

7. En caso de SpS/SSt indicar dosis mayores en la primera administración.

Aunque se debe ajustar la dosis antibiótica a las funciones hepática y la renal y al volumen de distribución, se recomienda la administración de la primera dosis a niveles mayores de los habituales, generalmente el doble, para conseguir niveles óptimos en el foco infeccioso.

4. Manejo de la hipotensión arterial.

El mecanismo fisiopatológico de la hipotensión en los enfermos con SpS/SSt está determinado por la vasodilatación y por la depresión miocárdica, que producen hipoperfusión y elevación de los niveles de ácido láctico. Esta situación necesita de una reposición rápida y vigorosa de fluidos para corregirla lo más rápidamente posible.

Según la SSC si existe hipotensión y/o lactato sérico > 36 mg/dL se debe administrar un mínimo de 20 mL/Kg de cristaloides (o su equivalente en coloides). Los metanálisis y revisiones sistemáticas (15-17) que han comparado cristaloides y coloides no han encontrado diferencias en la mortalidad; sin embargo, el volumen de distribución es mayor para los cristaloides, por lo que se necesita infundir más volumen para conseguir resultados similares.

Recomendaciones:

1. Administrar un mínimo de 20 mL/Kg de cristaloides o la dosis equivalente de coloides (de 0.2 g/Kg a 0.3 g/Kg).
2. La velocidad de infusión es de 500-1000 mL de cristaloides o 300-500 mL de coloides en los primeros 30 min.
3. El objetivo es conseguir una presión arterial media >70 mm Hg y frecuencia cardíaca < 110 lpm.
4. Evitar el edema agudo de pulmón (debe conseguirse una presión venosa central de 8 cm H₂O en pacientes no ventilados mecánicamente)

5. Si el paciente no responde a la infusión de fluidos, buscar otra causa de hipotensión (depresión miocárdica, insuficiencia suprarrenal, neumotórax, taponamiento, etc.).

6. La resucitación completa con fluidos puede durar más de 24 horas.

7. Debe mantenerse un hematocrito \geq 30%.

Hay tendencia a considerar que todos los enfermos con hipoxia e infiltrados radiológicos sufren insuficiencia cardíaca; sin embargo, en determinados contextos es más frecuente la presencia de un proceso inflamatorio pulmonar y el tratamiento diurético puede ser contraproducente.

5. Monitorizar la PVC y la saturación venosa de oxígeno.

La medida que ha conseguido mejores resultados en el proceso de resucitación es guiarse por objetivos de modo que se optimice la perfusión tisular. Dentro de la resucitación del paciente con SpG o SSt, los objetivos a conseguir en las primeras 6 horas son:

- Presión venosa central (PVC) = 8-12 mmHg.
- Presión arterial media (PAM) \geq 65 mmHg.
- Diuresis \geq 0.5 mL/kg/h.
- Saturación de oxígeno venosa central (vena cava superior) \geq 70% o Saturación de oxígeno venosa mixta \geq 65% (grado 1C)

Para ello, más allá del simple aporte de volumen se debe conocer la idoneidad de la precarga cardiaca, para evitar la hipovolemia o la insuficiencia cardiaca, y garantizar un transporte y consumo tisular de oxígeno adecuados. La forma más sencilla de conseguirlo es mediante la monitorización de la presión venosa central (PVC) y la medida de la saturación de oxígeno de la hemoglobina en esta sangre.

La PVC representa la presión de llenado del ventrículo derecho y aunque no representa la presión de llenado del ventrículo izquierdo, puede utilizarse como objetivo en resucitación. Como otras presiones, puede verse afectada por diferentes situaciones como la hipertensión pulmonar, la ventilación mecánica, la hipertensión intraabdominal, etc. Actualmente, existen dispositivos sencillos para conseguir una medida exacta, no solo con un catéter venoso central, sino también con un catéter de acceso periférico (inserción más fácil, menos complicaciones y de manejo en plantas de hospitalización).

Aunque se han dado las recomendaciones para la reposición de volumen, pueden también utilizarse hemoderivados, es el caso de la presencia de hematocrito $\leq 30\%$, en cuyo caso, la administración de concentrados de hematíes mejorará la volemia y la saturación de oxígeno venosa central (SVC02). La monitorización de la PVC no debe retrasar el ingreso en UCI de un paciente con signos de SpS/SSt que no ha mejorado con la resucitación inicial vigorosa. La SVC02, que representa el aporte tisular de oxígeno respecto al consumo, la obtenemos con una gasometría venosa extraída

del catéter venoso central, debiendo ser $\geq 70\%$ (o Saturación de oxígeno venosa mixta $\geq 65\%$). Los factores que influyen sobre ella son fundamentalmente: el hematocrito que deberá mantenerse por encima del 30% y la función miocárdica que puede estar deprimida por la sepsis y podemos intentar mejorarla con perfusión de dobutamina.

CONCLUSIONES

En resumen, el tratamiento precoz de la sepsis se debe considerar una urgencia para evitar mayor lesión tisular. La utilización de paquetes de medidas en la primera hora y en las seis primeras horas desde el diagnóstico, mejora la supervivencia de los enfermos sépticos y puede evitar el ingreso en la UCI.

La sepsis es un caso paradigmático de que en Medicina no todo es dinero y recursos tecnológicos; nuevas formas de organización multidisciplinar y la aplicación precoz de los medios disponibles desde hace años han permitido disminuir la mortalidad. Mientras que las nuevas terapias (especialmente las farmacológicas) de elevado coste han fracasado en conseguir mejores resultados, la SSC nos muestra que la simple precocidad diagnóstica y de aplicación de medidas simples y al alcance de todos los niveles asistenciales, puede mejorar la mortalidad y el coste de estos enfermos.

Se impone que en nuestro centro se coordine, entre los diversos servicios implicados en el manejo de estos enfermos, un programa de detección precoz y manejo guiado por objetivos de los enfermos con sepsis.

BIBLIOGRAFÍA:

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun;20(6):864-74.
2. Rivers E, Nguyen B *et al.* Early Goal-Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and Septic Shock. The Early-Goal Directed Therapy Collaborative Group. *New Engl J Med* 2001;345:1368-77.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND *et al.* Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1284-9.
4. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):858-73.
5. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 *Crit Care Med* 2008;36(1) 296-327.
6. Townsend S, Dellinger RP, Levy MM and Ramsay G. Implementing the Surviving Sepsis Campaign. Society of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine e International Sepsis Forum, 2005. ISBN:0-936145-34-X.
7. Ferrer R, Artigas A, Levy MM *et al.*; Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008 May 21;299(19):2294-303.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.*; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1250-6.
9. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, *et al.* Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983;11:449-451.
10. Mikkelsen, M, Miltiades, A, Gaieski, D, *et al.* Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1-8.
11. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, *et al.* Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(Suppl.):S495-S512.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, *et al.* Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34:1589-1596.
13. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, *et al.* The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998;244:379-386.
14. Kollef MH, Sherman G, Ward S, *et al.* Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-474.
15. Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, *et al.* Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med.* 1999;27:200-210.
16. Cook D, Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med.* 2001;135:205-208.
17. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ.* 1998;316:961-964. 5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-1377.

ENTEÓGENOS: NUEVOS USOS PARA VIEJAS DROGAS.

María del Pilar García Arroyo.

Servicio Fisioterapia*

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia:

María del Pilar García Arroyo
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/ Obispo Rafael Torija s/n
C.P. 13005 Ciudad Real. España
e.mail: pilar_gar@hotmail.com

PALABRAS CLAVE:

Enteógenos, alucinógenos, estados modificados de conciencia.

Objetivo: dar a conocer la existencia así como los usos, históricos y actuales, de los denominados enteógenos y/o alucinógenos.

Metodología: Revisión bibliográfica.

Estrategia de búsqueda: Se realiza búsqueda en PubMed de artículos en castellano o inglés cuya palabras claves sean enteógenos y/o alucinógenos y con fecha de publicación comprendida entre 2001 y 2011. Para los aspectos culturales y antropológicos se realiza búsqueda con idénticos parámetros en Dialnet y Google Académico.

Selección de estudios: Se han seleccionado aquellos centrados en aspectos genéricos de estas sustancias o en estudios de, al menos, tres de ellas.

Síntesis de resultados: Se constata que existen en la naturaleza sustancias que, ancestralmente, se han utilizado dentro del contexto ritual religioso y suelen vincularse con vivencias de corte místico o extático. Aunque muchas de estas sustancias se siguen consumiendo, han cambiado el entorno cultural y las motivaciones para su ingesta, lo que ha repercutido en el tipo de vivencia asociado.

Conclusiones: Deberán realizarse más investigaciones neurocientíficas que sigan dilucidando el sustrato cerebral de los fenómenos asociados al uso de sustancias psicoactivas y los estados modificados de conciencia, tanto por su relevancia en el ámbito clínico, como por tratarse de genuinas experiencias humanas.

OBJETIVO

El pasado 1 de diciembre de 2011, Nuria Espí, delegada del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas presenta el informe de la Comisión Clínica sobre “Drogas emergentes”. Entre otros datos, se indica que las setas mágicas y la ketamina son las sustancias más consumidas entre los estudiantes españoles de 14 a 18 años¹

El presente estudio pretende dar a conocer al personal sanitario y a la población general cuales son estas sustancias incluidas como drogas emergentes, su utilización en contextos rituales a lo largo de la Historia y su uso en contextos lúdicos actuales. Asimismo, dar a conocer los efectos que estas sustancias producen.

METODOLOGÍA Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se centra en dos palabras claves: enteógenos y alucinógenos. Para los aspectos médicos y sanitarios la búsqueda se realiza utilizando PubMed y centrándose en artículos publicados en los diez últimos años, tanto en inglés como en castellano. Por otra parte, para profundizar en los aspectos culturales, históricos y antropológicos, se realiza búsqueda idéntica en Dialnet y Google Académico. De los documentos encontrados se utilizan aquellos centrados en aspectos genéricos de estas sustancias o aquellos estudios de más de tres de ellas. Se seleccionan aquellos datos relacionados con el fin de este estudio (dar a conocer las principales sustancias, su uso histórico y sus efectos) que estén contrastados por estudios científicos.

INTRODUCCIÓN:

CONSIDERACIONES TERMINOLÓGICAS E HISTÓRICAS

Los alucinógenos (psicodélicos, psiquedélicos o enteógenos) son sustancias químicas que, en dosis no tóxicas, provocan percepciones inexistentes o que generan cambios en la percepción del entorno, en el pensamiento y en el estado de ánimo, sin producir pérdida de conciencia.²

El término enteógeno surge en 1979. Procede del griego *entheos* (“dios adentro”) y designa “aquellas drogas que producen visiones y de las que se ha demostrado que han figurado en ritos religiosos o chamánicos”. Se aplica a otras drogas, naturales o artificiales, que inducen alteraciones de la conciencia similares a los documentados en la ingestión ritual de los enteógenos tradicionales.³

Históricamente, hay datos que hacen pensar que el uso ritual de psicoactivos procede del chamanismo extático practicado por los cazadores euroasiáticos del Mesolítico, e incluso del Paleolítico⁴, llegándose a afirmar que el primer encuentro entre los homínidos y los hongos alucinógenos podría fecharse hace más de un millón de años y que los alcaloides de algunas plantas –dimetiltriptamina (DMT)– podrían ser los factores químicos de la dieta protohumana que propiciaron la emergencia de nuestra autoconciencia y de la espiritualidad en humanos y, por consiguiente, de la génesis de la religión: una vez ingeridas, estas plantas despiertan preguntas profundas respecto a la naturaleza del cosmos, el mundo espiritual y el de los ancestros.⁵

A lo largo de todas las épocas y en las más diversas culturas, los trances de éxtasis místico han sido provocados por procedimientos destinados a aislar al individuo de la realidad alterando su estado de conciencia: ayuno prolongado, privación del sueño, ejercicio físico violento o desmesurado, autotortura, meditación y concentración y, por supuesto, uso de sustancias químicas. Las danzas y ordalías que acompañaban actúan intensificando el trance y, dado su carácter de ceremonias colectivas, programando culturalmente la experiencia, adquiriendo contenido simbólico.⁶ La ingestión solía ser restringida dentro de ceremonias guiadas de carácter sacro: ritos de paso, de adivinación o de curación. Incluso en los casos

de uso recreativo, el compuesto se preparaba y tomaba en un contexto ritual.²

Con la aparición del Estado y los complejos religiosos asociados se tiende a ejercer un control sobre los estados alternos de conciencia. Las corporaciones sacerdotales ejercerán un monopolio sobre la mística y celebración de ritos, considerándose a los extáticos que están al margen como brujos y magos, con un claro carácter antisocial. La utilización de sustancias psicoactivas quedaba restringida a la celebración de cultos y ritos de carácter místico, sólo para iniciados.⁶ Han sido muchas las sustancias que se han utilizado a lo largo de la Historia con estos fines. (Tabla 1)

Tabla 1. Plantas y hongos utilizados con fines rituales

Sustancia Planta Agente	Aspectos antropológicos, culturales e históricos.
<p>Cáñamo <i>Canavis sativa</i> Tetrahidrocannabinol (THC)</p>	<p>Su origen como embriagante sagrado se origina en las orillas del mar Caspio y en Irán Oriental. Los antiguos iraníes los denominaron <i>bangha</i>. En la India, era y utilizada para la meditación religiosa, considerando que podía disipar el mal, atraer la buena suerte y apartar al hombre del pecado. Fue también conocido en Mesopotamia, apareciendo mencionado en sus textos médicos y en los religiosos. Su carácter curativo es mencionado en textos chinos de más de 5000 años de antigüedad. En la medicina popular india se utilizaba para el tratamiento desde la caspa hasta la tuberculosis y enfermedades venéreas.</p>
<p>Beleño <i>Hyoscyamus niger</i> Hioscina, (transformada en escopolamina y atropina)</p>	<p>En la Grecia antigua servía como veneno, para aparentar locura y para adquirir facultades proféticas (se ha sugerido que las profecías del oráculo de Delfos se realizaban bajo los efectos de la intoxicación con humo de sus semillas). Los alcaloides penetran directamente a través de la piel y de las mucosas, lo cual facilita su administración. Produce una sensación de gran ligereza corporal, de poder volar por los aires a voluntad.</p>
<p>Estramonio <i>Datura stramonium</i> Hioscina, escopolamina y atropina.</p>	<p>Aparece mencionado en textos egipcios y fue utilizado por los magos y los exorcistas de la Antigüedad, de donde pasó a formar parte de uno de los ungüentos más utilizados por la brujería del Medioevo. Su actividad comienza con un estado de lasitud, que va avanzando hasta llegar a las alucinaciones, seguidas por un profundo sueño y pérdida de conocimiento. Dosis excesivas pueden provocar la muerte. Las visiones que induce tienen relación con experiencias de vuelo. Debido a su elevada toxicidad era ingerida a través de la epidermis y las mucosas (vía intravaginal) por medio de ungüentos, lo que generó la imagen de la bruja que vuela montada en una escoba.</p>

Sustancia Planta Agente	Aspectos antropológicos, culturales e históricos.
Belladona <i>Anthropa belladona</i> Hioscina y atropina	Muy usado en la cuenca mediterránea y centroeuropa. Dilata las pupilas y los ojos adquieren un todo brillante, de donde viene su nombre popular, pues fue utilizada durante la Edad Media en Italia como cosmético femenino para embellecer los ojos.
Mandrágora <i>Mandragora officinarum</i>	Utilizada por las religiones céltico-europeas y luego por la brujería. Se solían hervir a fuego lento tanto ejemplares de la mandrágora, como de otras plantas ricas en alcaloides de la belladona, y se añadían hongos diversos, particularmente los de <i>A. muscaria</i> y <i>Claviceps purpurea</i> . Estas combinaciones producían trances alucinatorios muy completos que duraban varios días y son la base de los aquelarres Europa.
Cizaña, planta de la locura Cornezuelo del centeno <i>Claviceps purpurea</i> LSD	La cizaña, variedad silvestre de la cebada, no posee en sí ninguna propiedad psicoactiva salvo cuando está infectada por un hongo, el cornezuelo (<i>Claviceps purpurea</i>), a partir del cual se sintetizó el LSD. Aunque se ha especulado sobre la posibilidad de que los misterios de Eleusis tuvieran conexión con estas sustancia, los documentación segura más antigua data del s. XII a. C. en China, donde esta sustancia se usaba en los partos. Este cornezuelo produce derivados del ergot a partir del grano del centeno. Cuando el pan es comido, ocasionalmente causa convulsiones, gangrena de las extremidades y alucinaciones.
Hármaga o Ruda siria (Hármel marroquí) <i>Peganum harmala</i> Harmina	Su zona de máxima producción y consumo es el norte de África, desde Marruecos hasta Siria. Es el enteógeno mas consumido antiguamente y en la actualidad en toda esta zona de la Tierra. Se conocen usos terapéuticos tradicionales por los potentes efectos antihelmínticos, sudoríparos; fue usada contra el cansancio físico y psíquico. Las semillas son usadas para protegerse de los ataques de los demonios y de aquellas personas que hablan mal de los demás. La forma común de ingestión es fumándolas o aspirando el humo que produce la combustión de un puñado de semillas junto con alumbre potásico.
Seta matamoscas <i>Amanita muscaria</i> Ac. Iboténico, muscimol.	Las prácticas chamánicas con <i>A. muscaria</i> han sido registradas tanto en el Círculo Polar Ártico como en tribus de la América nativa. Intoxicación similar a la alcohólica, expresada mediante intensas alucinaciones, náuseas y vómitos, discurso incoherente, ataques, sueño profundo transitorio o coma, así como jaquecas, que pueden persistir semanas. Se ha propuesto la hipótesis de ser el principal componente del <i>soma</i> , bebida sagrada de la India védica, o del <i>haoma</i> , su versión persa. Hoy tiene un peso muy fuerte en la iconografía mágica e infantil lo que permite pensar en un origen prehistórico relacionado con prácticas y creencias animistas dentro de un desaparecido contexto chamánico.
Ayahuasca, yagé o caapi <i>Banisteriopsis</i> <i>Caapi</i> Harmalina, DMT	Dentro del contexto ritual indígena americano, es considerada como una planta sagrada y maestra, que muestra a los chamanes el camino para encontrar soluciones a problemas que enfrenta la tribu, y también para sanar el cuerpo y el alma, "la gran medicina". Las combinaciones básicas de preparación (no las únicas), son el <i>Banisteriopsis caapi</i> y el <i>Psychotria viridis</i> . Para que el resultado sea psicoactivo es imprescindible que, a la liana ayahuasca, cuyo principio activo más importante es la harmalina, se añada otra planta que sea la fuente de la dimetiltriptamina (DMT). Actualmente, se utiliza con fines chamánicos y medicinales en prácticas indígenas de Ecuador, Colombia y Perú. Destaca su utilización en manifestaciones religiosas sincréticas: ritual del 'Santo Daime' y la <i>União do Vegetal</i> (UDV), así como con la Iglesia Nativa Americana.

Sustancia Planta Agente	Aspectos antropológicos, culturales e históricos.
<p>Peyote</p> <p><i>Lophophora williamsii</i></p> <p>Mescalina</p>	<p>Cactus sin espina mexicano. Está documentada su utilización desde unos 7000 años antes de la llegada de los europeos a América; ocupa un lugar sacramental central en México (huicholes) y su uso se ha extendido a las tribus norteamericanas (indios navajos y comanches), donde es la base de la Iglesia Nativa Americana. Su uso ritual se extiende desde la preparación para su recolección que incluye ceremonias de confesión y purificación. Tiene uso medicinal, permitiendo al chamán, mediante visiones, entrar en contacto con los espíritus malévolos que causan las enfermedades y la muerte.</p>
<p>Psilocybe</p> <p>Psilocibina, psilocina</p>	<p>Hongos alucinógenos empleados por lo mayas, bajo la denominación de <i>teonanacátl</i>. Actualmente, algunas tribus indígenas de la región mexicana de Oaxaca siguen considerando su empleo religioso. La ceremonia es una sesión que dura toda la noche y puede comprender un ritual curativo.</p>
<p>Cactus de San Pedro o Huachuma</p> <p><i>Trichocereus pachanoi</i></p> <p>Mescalina</p>	<p>Fue usado por diversas culturas y civilizaciones precolombinas del norte del Perú, desde 1500 a. C. hasta la llegada de los españoles. La primera descripción detallada del uso ritual procede de los escritos del padre jesuita fray Bernabé Cobo, en el siglo XVII. San Pedro es el encargado de abrir las puertas del cielo, y la mescalina, abre, en el ritual, el camino a la percepción de otro mundo.</p>

EFFECTOS

Estas drogas causan un incremento del ritmo cardiaco, la presión sanguínea y la temperatura corporal, reducen el apetito, provocan náusea, vómito, incomodidad abdominal, reflejos rápidos, descoordinación motora y dilatación de las pupilas.^{7,8} Producen efectos psicodislépticos (alteraciones en la percepción sensorial), psicodélicos (alteraciones de la percepción objetiva del entorno y, por tanto, alteración del nivel de conciencia) y psicoticomiméticos (alteración del curso del pensamiento asociado a la aparición de sintomatología psicótica).⁹ Los efectos alucinógenos pueden provocar distorsiones de cualquier modalidad sensorial, siendo posible la unión de varias o sinestesia (por ejemplo, la música se “ve”)^{7 (7)}. Asimismo, estas drogas

afectan la memoria y los procesos del pensamiento.

Los efectos dependen de las expectativas del usuario (set) y del ambiente (setting);^{10,11} y su intensidad, junto con la reacción emocional a éstos, difiere de una persona a otra.

El uso ritual de estas sustancias está en relación con los estados alterados de conciencia, que se definen como una marcada desviación en la experiencia subjetiva o en el funcionamiento psicológico de un individuo normal de su estado usual de conciencia; y que tiene una duración corta, en contraste con las enfermedades mentales.¹² El sujeto se siente transportado a un tiempo o lugar alternativo, a otra dimensión u otro plano de existencia que parece completamente real.¹⁰

EFFECTOS ADVERSOS. TOLERANCIA Y ABSTINENCIA.

Son considerados moléculas fisiológicamente seguras ya que carecen de receptores en los sistemas cardiovascular, renal, hepático u otros centros que regulan funciones vegetativas vitales.^{8,10}

La intoxicación aguda por alucinógenos no es muy habitual y suele presentarse asociada al consumo de alcohol, *cannabis*, drogas de síntesis, etc. Menos frecuente es la intoxicación secundaria a alucinógenos naturales (*Amanita muscaria*, *Datura stramonium*, etc.).

El principal motivo de asistencia sanitaria se debe a crisis de pánico derivadas de un mal «viaje» (*bad trip*), asociado al riesgo de conductas agresivas con pérdida de autocontrol y tendencia a la autólisis.^{8,9,10}

Hay que destacar la capacidad de producir reapariciones espontáneas de la experiencia alucinógena sin que tenga lugar un nuevo consumo, *flashback*, lo que puede producir reacciones psicóticas en sujetos predispuestos genéticamente.^{5,7,8,10,13}

Los efectos psicoactivos dejan de ocurrir tras de 3 a 4 días de uso repetido, y no se manifiestan a menos que suceda un periodo de varios días de abstinencia.⁷ No se ha descrito dependencia física en los consumidores de alucinógenos^{5,9,10} aunque sí tolerancia y dependencia psicológica en consumidores habituales con un patrón de consumo alto y/o continuado.⁹ Ninguno de los alucinógenos presenta evidencias de abstinencia⁷

USO LÚDICO EN LA ACTUALIDAD. ALGUNAS CONSIDERACIONES SANITARIAS Y JURÍDICAS

El consumo de sustancias psicoactivas ha trascendido la esfera tradicional para filtrarse en contextos modernos y urbanos.¹¹

El consumo de alucinógenos en la población de jóvenes y adolescentes está relacionado con el de drogas de síntesis. Los «ácidos», «trips o trippies», «bichos», etc., son denominaciones en argot de drogas alucinógenas, siendo las más extendidas la LSD-25, la mescalina y la psilocibina. La forma de consumo más frecuente es la vía oral en forma de sellos, cartoncillos o cápsulas. En algunas ocasiones se consumen algunas variedades de setas, plantas y cactus, en forma de infusiones, pasteles u «otras mezclas gastronómicas».⁹ Las principales motivaciones que impulsan a que el consumo se repita son las de tipo terapéutico a nivel emocional, en donde el sujeto espera obtener tras el consumo bienestar psíquico.¹¹

Por otra parte, se encontró que entre los adultos mayores de 50 años la principal motivación era la búsqueda de sus supuestos efectos terapéuticos, como alternativa a la medicina ortodoxa. Sin embargo, la eficacia terapéutica de la mayoría de estas sustancias no ha sido comprobada científicamente.¹¹ Se han documentado también motivaciones de tipo académico: búsqueda de conocimiento teórico de las sustancias a partir de sus consumo; considerada como beneficio complementario más que una motivación principal.¹¹

Se podrían categorizar en cinco las nuevas formas de utilización de los enteógenos en la cultura moderna¹¹: 1) Curanderismo: prácticas de sanación tradicionales a las que se han añadido técnicas y conceptos procedentes de otras culturas (espiritismo, esoterismo, *new age*). 2) Sincretismo religioso. 3) Parte de programas de investigación científica. 4) Neochamanismo, búsqueda de nuevos paradigmas religiosos y médicos en la que los nuevos chamanes, hombres con formación occidental, acomodan el saber indígena a su esquema de saberes. 5) Búsqueda de experiencia alucinatoria.

Los tribunales de justicia consideran los alucinógenos «drogas que causan grave daño a la salud. La promoción o tráfico puede ser castigado con penas de 3 a 9 años de prisión y multa «del tanto al triplo» del valor de las drogas. La conducción de vehículos bajo su influencia está penalizada.

Es difícil predecir la evolución futura del consumo; aunque en estudios realizados se observa una significativa tendencia al descenso de la percepción del riesgo ante el consumo ocasional entre los estudiantes de 14-18 años lo que hace pensar que en los próximos años la prevalencia de consumo podría aumentar. Sin embargo, apenas se han realizado estudios de cohortes que permitan conocer con claridad la historia natural del consumo.^{14,15}

Es obvio que surgen problemas asociados con el consumo de estas sustancias, pero, por otra parte, las respuestas a estos problemas se han hecho depender de factores

que escapan a los efectos de las drogas propiamente dichos.¹⁶ Miedos y prejuicios han frenado el estudio de estas sustancias. Hasta hace unos pocos años, la experimentación ha estado severamente restringida (los alucinógenos están clasificados en la Lista I del Convenio de Sustancias Psicotrópicas: fármacos que la ONU considera muy peligrosos para la salud pública y que carecen de una utilidad terapéutica reconocida)¹⁷, aunque en la actualidad hay proyectos en varios países, incluida España, para el estudio de sustancias como MDMA en el tratamiento de stress postraumático, o la ansiedad y depresión asociadas al cáncer.¹⁸ Quizá una crítica basada solo en cuestiones científicas y no influida por presiones sociales o políticas podría permitir el despegue del estudio de estas drogas y su uso terapéutico dentro de diversos campos y especialmente de la psiquiatría.¹

CONCLUSIONES

El conocimiento y estudio de los alucinógenos sigue teniendo un gran interés por varias razones: 1) Por las características de los efectos que producen, ya que afectan las principales funciones de organización de la mente humana. 2) Los síndromes psicóticos comparten una buena parte de los signos y síntomas que desarrollan estos fármacos. 3) No se ha descartado que estas sustancias puedan tener alguna utilidad terapéutica en psiquiatría. 4) Su consumo lúdico en el mundo occidental asociado está aumentando.¹⁷

Es imprescindible realizar una adecuada búsqueda, desde la neurociencia, de los valores homeostáticos de los enteógenos; lo que



permitirá conocer los elementos que se deben tener en cuenta tanto en el uso terapéutico como en el uso lúdico de estas sustancias. El conocimiento científico servirá para que los representantes de la ley puedan actuar de una manera más objetiva en lo que respecta a la administración legislativa de la tenencia o el uso de algunos enteógenos.^{19,20}

Para estudios posteriores sería interesante estudiar los efectos subjetivos a nivel físico y psicológico, así como la naturaleza de las alucinaciones en función de las motivaciones; además de indagar acerca de la naturaleza de la experiencia a nivel urbano, en culturas diferentes a la occidental.¹¹

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Nuria Espí alerta sobre el elevado riesgo de las 'drogas emergentes', dado que se desconoce su composición final y los efectos que producen.[En línea] 2 de Diciembre de 2011. [Citado el: 10 de Diciembre de 2011.] <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=2285>.
2. Schultes, R., Hoffman, A y Revisado por Rälsch, C. *Plantas de los dioses*. México : Fondo de Cultura Económica, 2000.
3. López Pavillard, S. Los enteógenos y la ciencia. *RedIris*. [En línea] 2003. [Citado el: 15 de Septiembre de 2011.] Disponible en: www.rediris.es/list/info/enteogenos.es.html.

4. Merlin, M. D. *Archeological evidence for the tradition of psychoactive plant use in the old worl*. *Economic Botany*. 2003; 57 (3): 295-323.
5. Quirce e Balma, C.; Badilla, B.; Badilla, S.; Martínez Herrera, M.; Rodríguez, J. *Alucinógenos: historia, antropología, química y farmacología*. *Psicogente*. 2010; 13: 174-192. *Disponible en* <http://www.unisimonbolivar.edu.co/rdigital/psicogente/index.php/psicogente>.
6. Wagner, González y C. *Psicoactivos, misticismo y religión en el mundo antiguo*. *Gerión*. 1984; 2: 32-41.
7. Organización Mundial de la Salud. *Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas*. Washington : Biblioteca Sede OPS, 2005.
8. Johnson, M. W., Richards, W. A. y Griffiths, R. R. *Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety*. *J Psychopharmacol*. 2008; 22 (6): 603-620.
9. Royo-Isach, J.; Magrané, M.; Martí, R.; Gómez, S. *Alucinógenos: ¿drogas para soñar? Una intervención preventiva y asistencial desde el ámbito de la atención primaria*. *Ate. Primaria*. 2004; 33 (6): 331-334.
10. Nichols, D. E. *Hallucinogens*. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 101: 131-181.
11. Vélez Cárdenas, A. y Pérez Gómez, A. *Consumo urbano de yajé (ayahuasca) en Colombia*. *Adicciones* . 2004; 16 (4): 1-12.
12. Studerus E, Gamma A, Vollenweider F. *Psychometric Evaluation of the Altered States of Consciousness Rating Scale (OAV)*. *PLoS ONE*. 2010; 5(8). e12412. doi:10.1371/journal.pone.0012412.
13. Enevoldson, T. P. *Recreational drugs and their neurological consequences*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(Suppl III):iii9–iii15. doi: 10.1136/jnnp.2004.045732.
14. Infante, C., Barrio, G. y Martín, E. *Tendencias, características y problemas asociados al consumo de drogas recreativas en España*. *Adicciones*. 2003; 15, Supl. 2: 77-96.
15. NIDA, National Institute of Drug Abuse. *Tendencias entre los estudiantes de la secundaria y otros jóvenes*. [En línea] Abril de 2011. [Citado el: 14 de septiembre de 2011.] <http://www.drugabuse.gov>.
16. Berridge, V. y Hickman, T. *History and the Future of Psychoactive Substances*. *Foresight Brain Science, Addiction and Drugs project*. [En línea] [Citado el: 24 de Septiembre de 2011.] <http://www.bis.gov.uk/assets/bispartners/foresight/docs/brain-science/history-and-the-future-of-psychoactive-substances.pdf>.
17. Camí, F. y Farré, M. *Farmacología de los alucinógenos*. En: San L., Gutierrez, L., Casas, M. *Alucinógenos, la experiencia psicodélica*. s.l. : Ediciones en Neurociencia, 1996; p. 11-28.
18. Sessa, B. *Can psychedelics have a role in psychiatry once again?* *British Journal of Psychiatry*. 2005; 186: 457-458. Available at <http://bjp.rcpsych.org/>.
19. Duque Parra, J. E.; Arismendy Díaz, G. E. *Neurociencia, drogas, legalidad y sociedad*. *Biosalud*. 2010; Vol. 9 (1): 80-86.
20. Room, R. *Social Policy and Psychoactive Substances*. *Foresight Brain Science, Addiction and Drugs project*. [En línea] 2005. [Citado el: 12 de Septiembre de 2011.] <http://www.bis.gov.uk/assets/bispartners/foresight/docs/brain-science/social-policy.pdf>.

MORBIMORTALIDAD PRECOZ DE LOS PREMATUROS TARDÍOS.

M^a Dolores Martínez-Jiménez, José M^a Garrote De Marcos, Miguel Ángel García Cabezas
Bárbara Fernández Valle, Inmaculada Raya Pérez, Diego Hernández Martín.

Unidad de Cuidados Infantiles:

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para Correspondencia:

M^a Dolores Martínez-Jiménez
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.
Tel: 926 27 80 00 (Ext. 77096)
e-mail: lolamaji@hotmail.com

PALABRAS CLAVE: Prematuro; morbilidad; mortalidad; reingreso.

RESUMEN:**Introducción:**

Se consideran prematuros tardíos (PTT) a los recién nacidos entre 34^{1/7} y 36^{6/7} semanas de edad gestacional, cuya incidencia está aumentando progresivamente en los últimos años. Su inmadurez favorece una morbilidad superior a la de los recién nacidos a término que no siempre es valorado adecuadamente.

Material y métodos:

El objetivo es analizar retrospectivamente la morbilidad de todos los PTT ingresados en el Hospital de Ciudad Real desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2010. Asimismo, valorar los antecedentes perinatales y reingresos en el período neonatal.

Resultados:

Se obtuvieron los datos de la historia clínica de 247 PTT ingresados durante esos 3 años, 14 de ellos correspondían a reingresos. Las tendencias sociosanitarias que pudieron influir en el nacimiento examinadas fueron: fecundación in vitro (23%), gemelaridad (31%) y edad materna ≤ 20 o ≥ 40 años (12.8%). Presentaron retraso del crecimiento intrauterino 13.4%. Respecto a la morbilidad neonatal, las enfermedades respiratorias afectaron casi a la mitad de PTT (46.8%), seguidas de dificultades en la alimentación (26%), ictericia que requirió fototerapia (20.4%), hipoglucemia (18.3%), cardiopatía (7.2%), sepsis precoz (3.8%) y nosocomial (1.3%). La estancia media fue de 11 días. Ningún PTT murió. Sólo 6 % reingresaron en el período neonatal, a los 6.6 días de media, mayoritariamente por ictericia.

Conclusiones:

Los PTT son un grupo de riesgo neonatal pudiendo presentar enfermedades respiratorias, dificultades alimentarias, ictericia e hipoglucemia. La hiperbilirrubinemia es el motivo principal de reingreso en el período neonatal. Por ello, los PTT requieren protocolos de actuación específicos en maternidad, hospitalización y posterior seguimiento para optimizar su asistencia.

ABSTRACT:

Key words: preterm; morbidity; mortality; readmission.

Introduction:

Are considered late preterm (PTT) for infants between 34^{1/7} and 36^{6/7} weeks gestational age, the incidence is increasing steadily in recent years. Their immaturity favors a higher morbidity and mortality than that infants born at term that is not always adequately valued infants.

Material and methods:

The aim is to analyze retrospectively the morbidity and mortality from all PTT admitted to the Hospital in Ciudad Real from January 1, 2008 until December 31, 2010. Also, evaluate perinatal history and readmissions in the neonatal period.

Results:

Data was obtained from the medical history of 247 PTT admitted during those 3 years, 14 of them corresponded to readmissions. The healthcare trends that could influence the birth examined were: in vitro fertilization (23%), twinning (31%) and maternal age ≤ 20 or ≥ 40 years (12.8%). Presented intrauterine growth retardation 13.4%. With respect to neonatal morbidity, respiratory diseases affect nearly half of PTT (46.8%), followed by feeding difficulties (26%), jaundice that needed phototherapy (20.4%), hypoglycemia (18.3%), heart disease (7.2%), early sepsis (3.8%) and nosocomial (1.3%). The average stay was 11 days. Any PTT died. Only 6% readmitted in the neonatal period, to the 6.6 days average, mainly by jaundice (7).

Conclusions:

The PTT are a neonatal risk group can present respiratory diseases, feeding difficulties, jaundice and hypoglycemia. Hyperbilirubinemia is the main reason for readmission in the neonatal period. Therefore, PTT protocols require specific action in maternity, hospitalization and subsequent follow-up to optimize their care.

INTRODUCCIÓN:

Se define como prematuros tardíos (PTT) los recién nacidos (RN) con una edad gestacional (EG) comprendida entre la 34^{1/7} y 36^{6/7} semanas¹. Hasta el año 2005 recibieron diferentes denominaciones: “recién nacido casi a término”,

“pretérmino marginal”, “mínimamente pretérmino”... pero por consenso, según la Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, se prefiere el término de PTT².

Actualmente, la incidencia de prematuridad es del 9.8 %³ y el 70-80% del total de RN prematuros lo constituyen los PTT⁴. Su incidencia va incrementándose a lo largo de los años, relacionándose con las actuales tendencias socio-sanitarias⁵: edad materna limítrofe, aumento de la demanda de las técnicas de reproducción asistida, gestaciones múltiples, mejora del manejo obstétrico materno y fetal...

Diferentes estudios demuestran que los PTT tienen riesgo de morbimortalidad neonatal incrementado e inversamente proporcional a su EG, asociado a su inmadurez orgánica y funcional^{1,6,7}. En estudios españoles^{3,8} se ha evidenciado que las principales causas de morbilidad son respiratorias, hiperbilirrubinemia que requiere tratamiento lumínico, dificultades en la alimentación, hipoglucemia...mostrando aumento significativo en estos RN respecto a los término. El objetivo de este estudio es conocer las características perinatales de los PTT ingresados en nuestra unidad, así como la morbimortalidad, y los motivos de reingreso durante el período neonatal.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, a través de la revisión de la historia clínica, de todos los PTT ingresados en la unidad neonatal del Hospital General Universitario de Ciudad Real (n: 247), desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2010.

Se consideraron PTT los recién nacidos entre 34^{1/7} y 36^{6/7} semanas de edad gestacional según la fecha de última regla. El ingreso hospitalario se realizó tras el nacimiento o antes del alta de maternidad. Se recogieron diversos antecedentes perinatales como la edad materna, si eran fruto de alguna técnica de reproducción asistida, gestación gemelar, diagnóstico prenatal de retraso de crecimiento intrauterino, tiempo de bolsa rota, tipo de parto, puntuación del test de Apgar, tipo de reanimación tras el parto y medidas antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico (PC)). Se determinó la morbilidad durante el ingreso hospitalario como trastornos respiratorios (distrés respiratorio transitorio, síndrome de distrés respiratorio (SDR), taquipnea transitoria (TTRN), síndrome de aspiración meconial (SAM), neumotórax, hipertensión pulmonar o pausas de apnea) y requerimiento de asistencia respiratoria (ventilación mecánica (VM) y/o presión positiva continua (CPAP)), dificultades en la alimentación, ictericia no isoimmune que precisó fototerapia (según las gráficas de Rodríguez y Figueras⁹), hipoglucemia (como glucemia venosa central \leq 45 mg/dl), cardiopatía y sepsis. Se calculó la mortalidad neonatal de los PTT. Finalmente, se objetivó el porcentaje y motivo de reingreso de estos niños durante el período neonatal. Los datos de este estudio descriptivo se muestran como porcentajes y medias.

RESULTADOS:

Se obtuvo una muestra de 247 RN PTT ingresados en la unidad neonatal del citado hospital durante los 3 años de estudio, de los

cuales 14 habían reingresado en el período neonatal en una ocasión. La distribución por géneros fue ligeramente superior en los hombres (124 hombres y 109 mujeres). La somatometría media (rango) fue: peso 2254 g (740- 4140 g), talla 44,9 cm (34-51.5 cm) y PC 31,9 cm (26- 39.5 cm). El porcentaje de PTT ingresados de 34 y 35 semanas fue similar (36% y 35.6%, respectivamente) mientras que los de 36 semanas supusieron un grupo menor (28.4%).

Los antecedentes perinatales se recogen en la figura 1. El tiempo medio de rotura de bolsa amniótica fue de 20 horas (rango 0- 720 horas). La titulación de Apgar media fue 8 y 9 al 1^{er} y 5 minutos respectivamente, recibiendo reanimación tipo I de media.

La morbilidad neonatal se representa en la tabla 1; los PTT fueron diagnosticados en sentido decreciente de enfermedades respiratorias, dificultades en la alimentación, hiperbilirrubinemia no isoimmune que requirió fototerapia, hipoglucemia, cardiopatía (fundamentalmente comunicaciones interauriculares y/o interventriculares) y sepsis precoz y nosocomial, aunque un porcentaje superior (14,6%) recibieron antibióticos profilácticos. Las alteraciones respiratorias pormenorizadas se detallan en la tabla 2; en cuanto a las intervenciones terapéuticas en estos pacientes con trastornos respiratorios, 18.3% precisaron CPAP, 6.4% VM y 3% surfactante intratraqueal. La estancia media hospitalaria fue de 11 días (rango 1-84 días). Ningún PTT murió durante el período de ingreso.

El 6% de los PTT reingresaron en el período neonatal tras el alta hospitalaria, siendo el motivo principal ictericia no isoimmune que requería fototerapia (7) seguido de pausas de apnea (3). La edad media de reingreso neonatal fue de 6.6 días (rango 2-28 días).

CONCLUSIONES:

Los PTT constituyen un grupo de riesgo neonatal de morbilidad, fundamentalmente de

enfermedades respiratorias, dificultades en la alimentación, ictericia que precisa fototerapia e hipoglucemia. El motivo más frecuente de reingreso en el período neonatal es la hiperbilirrubinemia. Por ello, es necesario establecer protocolos consensuados de actuación en la maternidad, hospitalización y posterior seguimiento del PTT para optimizar su asistencia.

Tabla 1: Morbilidad neonatal de los prematuros tardíos.

Morbilidad neonatal	Prematuro tardío	Porcentaje
Enfermedades respiratorias	109	46,8
Dificultades en la alimentación	61	26,2
Ictericia y fototerapia	48	20,6
Hipoglucemia	43	18,4
Cardiopatía	17	7,3
Sepsis precoz	9	3,9
tardía	3	1,3

Tabla 2: Enfermedades respiratorias de los prematuros tardíos durante su ingreso hospitalario.

Morbilidad respiratoria neonatal	Prematuro tardío	Porcentaje
Distrés respiratorio transitorio	51	21,9
Taquipnea transitoria del recién nacido	35	15
Síndrome de distrés respiratorio	9	3,9
Apneas	9	3,9
Neumotórax	2	0,9
Hipertensión pulmonar	2	0,9
Síndrome de aspiración meconial	1	0,4

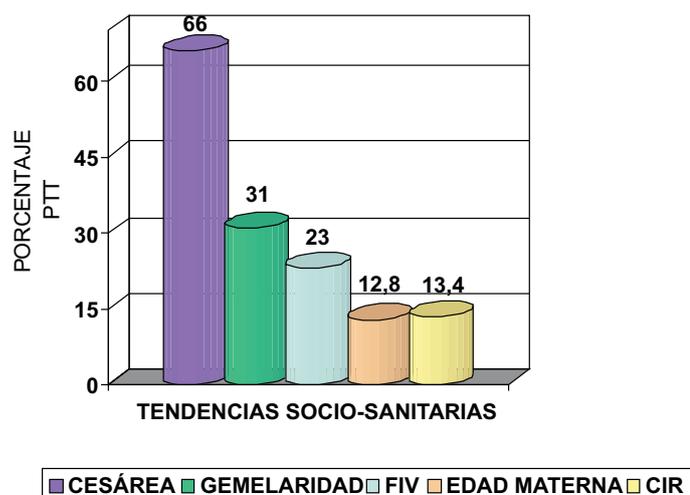


Figura 1: Tendencias socio-sanitarias que pueden influir en el nacimiento de los prematuros tardíos.

BIBLIOGRAFÍA:

- Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on fetus and newborn. "Late Preterm" Infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007; 120:1390-401.
- American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologist. Guidelines for Perinatal Care 5th Edition. Elk Grove Village, IL: American Academic of Pediatrics; 2005.
- Demestre XG, Torrent FR, Martínez-Nadal S, Cerén CV, Saco MJ, Castellví PS. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 291-8.
- Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol*. 2006; 33: 751-63.
- Lee YM, Cleary-Goldman J y D'Alton ME. Multiple gestation and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 103-12.
- Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factor for neonatal morbidity and mortality among "healthy" late preterm newborns. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 54-60.
- Cheng YW, Kaimal AJ, Bruckner TA, Hallaron DR, Caughey AB. Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation. *BJOG*: 2011; PMID: 21883872
- Rojas P, Pavón A, Rosso M, Losada A. Complicaciones a corto plazo de los recién nacidos pretérmino tardíos. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 75:169-74
- Rodríguez y Figueras. Ictericia neonatal. *Protocolos de Neonatología*. 2^a edición. ISSN: 2171-8172. 2008. 38: 1-12.
- Colin A, McEvoy C y Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 39 weeks' gestational age. *Pediatrics*; 2010; 126: 115-28.
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004; 114: 372-6.
- Palmer L, Hall CB, Katkin JP, Shi N, Masaquel AS, McLaurin KK et al. Healthcare costs within a year of Respiratory Syncytial Virus among Medicaid infants. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 772-81.
- Barros FC y Vélez Mdel P. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: 1035-41.
- Resch B y Paes B. Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants?. *Earl Hum Dev*. 2011; 87: 47-49.
- Mally PV, Bailey S y Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010; 40: 218-33.
- Adamkin y Committee on fetus and newborn. Clinical report-postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011; 127: 575-9.
- Paul IM, Lehman EB, Hollenbeak ChS, Maisels MJ. Preventable newborn readmissions since passage of the newborns' and mothers' health protection act. *Pediatrics*. 2006; 118: 2349-58.
- Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006; 30: 28-33.
- Arpino C, Compagnone E, Montaro ML, Cacciatore D, De Luca A, Cerulli A et al. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26: 1139-49.
- Woythaler MA, McCormick MC y Smith V. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcome than term infants. *Pediatrics*. 2011; 127: 622-9.
- Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 123: 622-9.

DISOCIACIÓN Y PRONÓSTICO EN LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Victoria Muñoz Martínez; Luis Beato Fernández; Teresa Rodríguez Cano.

Unidad de trastornos de la alimentación:

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para Correspondencia:

Victoria Muñoz Martínez
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.
e-mail: vimuma9@gmail.com

PALABRAS CLAVE:

Disociación, trastornos de la alimentación, anorexia purgativa, anorexia restrictiva, bulimia purgativa, bulimia no purgativa.

Objetivo: Examinar la relación entre los niveles de disociación con la alteración de la propia imagen corporal en pacientes diagnosticados de un trastorno de la conducta alimentaria que inician un programa de tratamiento en la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria (UTCA) del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR).

Material y Métodos: Se diseñó un estudio longitudinal de seguimiento de una corte de 54 pacientes con diagnóstico de trastorno de la alimentación y que fueron analizadas antes y después del tratamiento. Les administramos cuestionarios que medían psicopatología general: ansiedad mediante el Cuestionario de Ansiedad como Estado- Rasgo (STAI), depresión con el Cuestionario de Depresión de Beck (BDI), la autoestima por la Escala de Autoestima de Rosemberg (RSE), la percepción de la propia imagen según la Escala de Insatisfacción corporal (BSQ) y síntomas disociativos con la Escala de Experiencias Disociativas (DES), aplicándose las mismas al inicio y tras el año de tratamiento. Las puntuaciones se compararon dentro de las diferentes categorías diagnósticas. Se usó el modelo de regresión múltiple para valorar la influencia de la disociación en la propia imagen corporal controlando el resto de variables que podrían influir en el pronóstico.

Resultados: Las pacientes con un diagnóstico inicial de bulimia purgativa fueron las que mayores puntuaciones mostraban en la Escala de experiencias Disociativas (DES). Una mayor disociación también se relacionaba con puntuaciones más altas en la alteración de la imagen corporal medidas con la Escala de Insatisfacción corporal (BSQ) al año de seguimiento.

Conclusiones: Estos resultados confirman la influencia de aspectos inconscientes (disociación) en la evolución de la percepción de la propia imagen corporal.

DISSOCIATION AND PROGNOSIS IN EATING DISORDERS

Keywords: Dissociation, eating disorders, anorexia purging, restrictive anorexia, bulimia purging, bulimia no purgative.

Objective: Examine the relationship between levels of dissociation with the alteration of body image in patients diagnosed with an eating disorder who start a treatment program at the Eating Disorder Unit in the HGU CR.

Material and Methods: We collected a sample of 54 patients who were analyzed before and after the treatment. They were given questionnaires with measuring general psychopathology: anxiety with **State-Trait Anxiety Inventory** (STAI), depression was evaluated with Beck Depression Inventory (BDI), self-esteem with Rosenberg Self-esteem scale (RSE), the perception of self image was measured with Body Shape Questionary and finally dissociative symptoms with Dissociation Experience Scales (DES), in the beginning and after one year of treatment. The scores were compared with different diagnostic categories. We used multiple regression model to assess the effect of dissociation on the body image controlling other variables that might influence in the prognosis.

Results: Patients with an initial diagnosis of bulimia purging were those showing higher scores on the scale of Dissociation Experience Scale (DES). Dissociation was also associated with higher scores on body image disturbance, measured with the Body Shape Questionary (BSQ), after the year of treatment.

Conclusions: These results confirm the influence of unconscious aspects (dissociation) in the clinical evolution of the perception of body image.

INTRODUCCIÓN:

Los trastornos de la conducta alimentaria suponen la segunda enfermedad con mayor prevalencia en nuestra sociedad, asociando a su vez una gran morbimortalidad ¹ (foto 1). Los tratamientos disponibles tienen unas tasas de éxito muy reducidas y además se conoce muy poco acerca de los aspectos psicopatológicos que podrían vincularse a una respuesta favorable a los tratamientos disponibles^{2,3}. Una característica psicopatológica común en los pacientes que sufren un trastorno de la conducta alimentaria es la alteración en la percepción de su propia imagen corporal, siendo además éste un aspecto especialmente resistente al tratamiento⁴. Los mecanismos disociativos no sólo explican la falta de implicación emocional de estos pacientes en su tratamiento, sino que además empeoran la gravedad de la psicopatología. El objetivo de nuestro trabajo es relacionar los niveles de disociación en los trastornos alimentarios con la evolución clínica de dicha patología y su posible relación con la distorsión de la percepción de la propia imagen corporal. Realizaremos un estudio longitudinal y observacional registrando dichos cambios a lo largo de un año.



MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal en doble fase con un seguimiento de un año de las pacientes estudiadas en la Unidad de Trastornos de la Alimentación del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Fueron incluidas todas aquellas pacientes con diagnóstico de Trastorno de Conducta alimentaria según criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV)⁵ y que acudieron a recibir tratamiento a la Unidad de Trastornos de la alimentación de Ciudad Real. Las pacientes aceptaron de manera voluntaria a participar en el estudio tras firmar un consentimiento informado. La muestra final estaba constituida por 54 pacientes distribuidas entre las distintas categorías diagnósticas (anorexia nerviosa restrictiva, anorexia nerviosa purgativa, bulimia nerviosa purgativa y bulimia nerviosa no purgativa) y fueron seguidas durante un año.

Fueron excluidas del estudio aquellas pacientes que presentaron comorbilidad importante con otras patologías psiquiátricas del eje I (cuadros psicóticos, dismorfobia, etc.) o en los que el diagnóstico principal no era el trastorno alimentario. Como variables de interés independientes se estudiaron variables socio-demográficas (edad y estado civil)⁶, variables clínicas (diagnóstico de trastorno de la alimentación según criterios DSM-IV) y psicopatológicas, cuyos síntomas fueron medidos mediante diversas escalas como el Cuestionario de Ansiedad como Estado-Rasgo (STAI)⁷, Cuestionario de Depresión de Beck (BDI), Escala de Autoestima de Rosemberg (RSE)

(Baños & Guillen, 2000), y la Escala de Experiencias Disociativas (DES)⁸ (Icaran, Colom & Orengo-García 1998). Como variables de respuesta clínica se estudió el índice de masa corporal, el peso, el número de atracones y si realizaban conductas purgativas. La variable psicopatológica específica de estos pacientes es la distorsión de la imagen corporal y fue medida con la Escala de Insatisfacción Corporal (BSQ) (Raich, Deus, Muñoz, Pérez & Requena 1996).

En principio se realizó una estadística descriptiva de la psicopatología alimentaria general con el objetivo de valorar los cambios tras el tratamiento.

Otro método analítico estadístico que se utilizó fue el Análisis de la Varianza (ANOVA) para estudiar las diferencias en la distorsión de la imagen corporal y en el IMC entre los diferentes grupos diagnósticos antes y después del tratamiento.

Para valorar si la disociación influía en la distorsión de la imagen corporal se aplicó el Modelo de regresión múltiple a fin de poder controlar otras variables que podrían influir en el pronóstico. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 18 para Windows.

RESULTADOS.

Los 54 pacientes que participaron en el estudio provenían de la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria del Hospital General Universitario de Ciudad Real. La media de edad era 23,80 años (DT= 7,93). Los diagnósticos estudiados se clasificaron en Anorexia

Restrictiva, Anorexia Purgativa, Bulimia purgativa y Bulimia no purgativa. Se valoró la modificación de la psicopatología, medida por diferentes escalas, antes y después del tratamiento. (Tabla 1) La tabla 1 muestra las diferencias en cuanto a las puntuaciones medias obtenidas en las variables psicopatológicas antes y después de aplicar la terapia multidimensional. De manera general, tras aplicar el tratamiento, se produjo un descenso en las puntuaciones de las diferentes escalas que

medían la psicopatología propia de los trastornos de la alimentación incluyendo los síntomas disociativos que estaban medidos por la Escala de Experiencias Disociativas (DES). Sin embargo, se apreció un aumento en la puntuación en la Escala de Autoestima de Rosenberg (RSE), que medía la autoestima de las pacientes, lo cual muestra un aumento de la misma tras el plan terapéutico.

Tabla 1. Descriptiva de las variables psicopatológicas

	Valores N=54	Media	Intervalos de confianza	
			L. inferior	L. Superior
BSQ	BSQ 0	116,02	104,60	127,44
	BSQ 1	101,67	88,43	114,90
DES	AMN_DES0	9,38	4,75	12,09
	AMN_DES 1	7,224	4,492	9,955
	ABS_DES 0	22,876	17,942	29,197
	ABS_DES 1	20,391	15,516	25,265
	DPS_DES 0	12,7	7,172	17,838
	DPS_DES 1	6,936	3,288	10,584
	DES total 0	15,783	10,826	19,355
	DES total 1	12,51	8,65	16,259
BDI	BDI 0	21,39	18,01	22,71
	BDI 1	14,41	11,75	17,07
STAI	ST STAI 0	33,22	28,35	36,41
	ST STAI 1	24,41	20,96	27,95
	RS STAI 0	35,28	31,87	38,69
	RS STAI 1	29,09	25,82	32,26
RSE	RSE 0	22,85	21,69	24,63
	RSE 1	24,50	22,99	26,01

Para evaluar los cambios psicopatológicos y clínicos, se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) entre las dos fases del estudio. Se tomó como referencia el Índice de Masa Corporal (IMC) dentro de las variables clínicas y la distorsión de la imagen corporal medida por la Escala de Insatisfacción corporal (BSQ) como variable psicopatológica a estudio. En la tabla 2 se observa el cambio que sufren las pacientes tras el tratamiento en el IMC y en la escala BSQ. La media del IMC de las pacientes antes del tratamiento era de 23,160 con un Intervalo de Confianza al 95% (IC_{95%}) de (20,7051-25,626; p= 0,01) y una desviación típica (DT) de 9,015. Sin embargo al aplicar la terapia multidimensional el IMC pasó a tener una media de 24,540 con un IC_{95%} de (21,139 - 27,139 p= 0,05) y DT de 9,334.

Tabla 2:

ANOVA de las principales variables clínicas y psicopatológicas

Variable	F	Significación
imc0	4,680	0,001
im1	3,964	0,005
BSQ0	3,640	0,007
BSQ1	1,085	0,381
Existen cinco grados de libertad para todas las variables		

En cuanto a los cambios psicopatológicos se produjo una disminución de la puntuación dentro de la escala BSQ tras aplicar el tratamiento, así se observa como la media de puntuación de la escala antes del tratamiento era de 116,02 (IC_{95%} de 104,60-127,41; p=0.07) con DT de 41,851 y posteriormente la media desciende a 101, 67 (IC_{95%} de 88,43-114,90; p=0,381) con una DT de 48,497 por lo que se

comprueba que tras el tratamiento hay un cambio significativo en la distorsión de la imagen corporal. El coeficiente de correlación múltiple es de 0,420 según la tabla del Análisis de la Varianza (ANOVA) (F=2,628 p= 0,013) junto con un coeficiente de determinación ajustado (R cuadrado) de 0,648 es decir, el 65% de la variabilidad de la puntuación en el BSQ tras el tratamiento es explicado por las variables independientes. El grado de libertad fue de cinco para todas las variables.

A la hora de estudiar el posible papel de la disociación en la evolución tanto en los factores clínicos como en los psicopatológicos (antes y tras aplicar el tratamiento), se realizó una regresión lineal múltiple para así poder controlar el resto de variables que podrían influir en el pronóstico. La variable principal que se estudió fue la distorsión de la imagen corporal, medida por la escala BSQ. Se cumplieron las condiciones de aplicación de una Regresión Lineal Múltiple (linealidad de las variables independientes y no colinealidad entre las mismas e independencia, normalidad y homogeneidad de los residuos del modelo). Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno. Las tablas 3 y 4 muestran las diferencias en cuanto a las puntuaciones obtenidas en la escala BSQ antes y después de aplicar el tratamiento. Destacan los siguientes hallazgos: antes de aplicar el tratamiento se observa como las pacientes con un trastorno de la alimentación presentaban mayores puntuaciones en la escala DES, sobre todo si nos referimos al subgrupo de pacientes con diagnóstico de bulimia purgativa y no purgativa donde dichas puntuaciones eran mayores y con

Tabla 3. Factores que influyen en la puntuación en el BSQ al inicio del tratamiento.

Variable	Coefficientes no estandarizados	Coefficientes tipificados	Significación
Estado civil	-22,470(-40,824, -4,116)	-0,264	0,018
Anorexia restrictiva antes del tratamiento	-1,908(-26,188 a 22,371)	-0,019	0,875
Anorexia purgativa antes del tratamiento	1,112(-33,348 a 35,572)	0,007	0,948
Bulimia Purgativa	32,532 (9,561 a 55,502)	0,328	0,007
Bulimia no purgativa	50,833 (11,595 a 90, 072)	0,285	0,012
STAI 0	1,484(0,695 a 2,274)	0,416	0,001
DES	0,217 (-0,769 a 1,203)	0,072	0,090
Coeficiente de determinación ajustado R cuadrado= 0,482. F= 8,589. p= 0,001 (p< 0,005)			

Tabla 4. Factores que influyen en la puntuación en el BSQ tras el tratamiento

Variable	Coefficientes no estandarizados	Coefficientes tipificados	Significación
Estado civil (referencia solteras)	-25, 286 (-47, 354 a -3,217)	-0,262	0,026
Anorexia restrictiva	-4,938 (-34,635 a 24,760)	-0,041	0,740
Anorexia purgativa	-1,415 (-44, 578 a 41,747)	-0,008	0,948
Bulimia purgativa	26,841 (0,797 a 52, 884)	0,245	0,044
Bulimia no purgativa	59, 838 (14,324 a 70, 352)	0,303	0,011
DES total	- 2,024 (1,960 a 5,997)	0,844	0,086
BDI	2,664 (1,555 a 3,774)	0,536	0,001
Coeficiente de determinación ajustado R cuadrado= 0,356 F= 5,872 p= 0,01 (p< 0,005)			

un nivel de significación en ambos grupos de $p < 0,05$. Es decir, a mayor puntuación en la escala BSQ se asocian mayores niveles de disociación y esta relación tiene más relevancia en aquellas pacientes con un diagnóstico de bulimia purgativa o bulimia no purgativa. En este caso se observa una puntuación elevada en los niveles de ansiedad medidos por el Cuestionario de Ansiedad como Estado-Rasgo (STAI).

Al analizar los resultados tras aplicar el tratamiento se apreció que, de nuevo, a mayores niveles de disociación mayor puntuación también en la escala BSQ y, en consecuencia, sigue persistiendo una mayor distorsión en la imagen corporal a pesar de disminuir de manera paralela la puntuación en los síntomas disociativos y en la distorsión de la imagen corporal.

Al igual que antes de aplicar el tratamiento, eran las pacientes con diagnóstico de bulimia purgativa y no purgativa las que obtenían mayores puntuaciones. En esta fase las pacientes presentaron puntuaciones elevadas en la Escala Beck de Depresión (BDI) a diferencia que antes del tratamiento donde las puntuaciones se elevaron en la escala de la ansiedad (STAI).

DISCUSION

Tras los hallazgos del estudio, se comprueba como en la población con trastornos de la alimentación la disociación es la variable que modifica, de manera significativa, un aspecto psicopatológico esencial en estos trastornos como es la alteración en la percepción de la propia imagen corporal. De acuerdo con otros estudios⁹ (Everil et al. 1995; McManus, 1995) los resultados obtenidos demuestran que las pacientes con un trastorno de la alimentación, sobre todo las que se diagnostican de bulimia purgativa y no purgativa, muestran mayores niveles de disociación que otros tipos de trastornos de la alimentación. Además estos dos grupos mencionados suelen tener cierta comorbilidad¹⁰ asociada como un trastorno de la personalidad límite u otras patologías que también están relacionadas con síntomas disociativos. Por ese motivo, se puede llegar a la conclusión de que la disociación puede ser un aspecto importante que se relacione con la gravedad psicopatológica de los pacientes con un trastorno de la conducta alimentaria. También ha sido descrita una asociación entre eventos traumáticos en la infancia con la aparición de

síntomas disociativos y a su vez, un aumento del riesgo de aparición de síntomas sugerentes de bulimia, si bien, esta asociación con otros diagnósticos de trastorno de la alimentación es menos evidente. Estudios previos como los llevados por Schmidt, Tiller y Tressure (1993)¹¹ ya corroboraron esta relación y confirman los hallazgos de nuestro estudio. Las puntuaciones en la escala de Insatisfacción Corporal (BSQ) se relaciona de forma directa con los niveles de disociación obtenidos con la Escala de Experiencias Disociativas (DES). Así se confirma que en pacientes con conductas purgativas, la distorsión de la imagen corporal es más grave, presentando así mismo, mayores niveles de disociación. Posiblemente experiencias traumáticas de la infancia, pueden hacer que se desarrollen mecanismos desadaptativos (disociación) que podrían explicar en parte la expresión clínica de alteraciones psicopatológicas en pacientes con un trastorno de la conducta alimentaria. Posiblemente en un subgrupo de pacientes con dicha patología, situaciones traumáticas en su infancia podrían, a través de mecanismos disociativos, influir en la alteración de la percepción de la propia imagen corporal.

Estos hallazgos pueden tener repercusión en la práctica clínica, ya que la identificación de altos niveles de disociación nos ayudaría a la hora de orientar el abordaje de conflictos de la infancia no resueltos que, a su vez, podrían explicar una mala respuesta terapéutica y el mantenimiento de la distorsión de la imagen corporal en algunos pacientes.

En nuestra opinión es esencial que en la primera aproximación terapéutica de este tipo de patología, sea analizada la relación entre las experiencias traumáticas y la distorsión de la imagen corporal. También es importante ver el tipo de estrategias de afrontamiento que usan estas pacientes a dichas experiencias pues pueden, en algunos casos, que lo utilizado sean mecanismos disociativos. Incorporar la evaluación de la disociación puede orientar el trabajo psicoterapéutico de la alteración de la propia imagen corporal con el objetivo de favorecer un mejor pronóstico.

BIBLIOGRAFIA:

1. - Mokdad AH; Marks JS, Storup DF, et al. "Actual causes of death in the United States." JAMA 2004; 291 (10): 1238-45.
2. - Brennan BP, Roberts JL, Fogarty KV, Reynolds KA, Jonas JM, Hudson JI; "Memantine in the Treatment of Binge Eating Disorder: An Open-Label, Prospective Trial." Int. J. Eat. Disord. 2008; 41: 520-526.
3. - McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. "Role of Antiepileptic Drugs in the Management of Eating Disorders." CNS Drugs 2009; 23 (2): 139-156.
4. - National Institute for Clinical Excellence (NICE) "Eating Disorders. Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders." Clinical Guideline 9 2004 January.
5. - American Psychiatric Association. "Diagnostic and statistical manual of mental disorders". 4th ed. Washington, DC: 1994.
6. - Schmidt, U., Tiller, J., & Treasure, J. (1993). "Psychosocial factors in the origins of bulimia nervosa". Int. Rev. Psychiatr. 1993; 5(1): 51-59.
7. - Spielberger CD G RL, Lushene RE. "Cuestionario de ansiedad estado-rasgo". (3rd.Ed.). Madrid: Publicaciones de Psicología Aplicada, TEA: 1998
8. - Bernstein, E. M., & Putnam, F. W. (1986). "Development, reliability and validity of a dissociation scale". J. Nerv. Ment. Dis. 1986; 174: 727-735.
9. - Everill, J., Waller, G., & Macdonald, W. "Dissociation in bulimic and noneating- disordered women". Int. J. Eat. Disord. 1995; 17: 127-134.
10. - Torem M. "Covert Multiple Personality Underlying Eating Disorders". Am. J. Psychotherapy 1990; 44: 357-368.
- 11.- Vanderlinden, J., Vandereycken, W., Van-Dyck, R., & Vertommen, H. "Dissociative experiences and trauma in eating disorders". Int. J. Eat. Disord 1993; 13: 187-193.

Fotografía obtenida en:

1.- Agencia EFE. "Retrato de una chica representando os trastornos alimenticios.". 20 de Febrero de 2011. Imagen tomada del sitio Los tiempos.com: http://www.lostiempos.com/diario/actualidad/vida-y-futuro/20110220/aumentan-trastornos-alimenticios_113824_225166.html (fecha de actualización 13 de Diciembre de 2011)

COLELITIASIS POR ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Cabrera-Morales CM, Saénz Mateos L, Nieto Sandoval P, Morales Elipe V.

Servicio de Análisis Clínicos:

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia:

Dra. Carmen M. Cabrera-Morales
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.
e-mail:carmenmcabrera@gmail.com

PALABRAS CLAVE:

Anemia de células falciformes, hemólisis, ictericia, litiasis biliar.

RESUMEN:

La anemia falciforme dentro de las anemias hemolíticas congénitas es la que presenta una tasa más elevada de formación de cálculos biliares. Las anemias hemolíticas congénitas se caracterizan por tener altos niveles de bilirrubina indirecta y función hepática normal. Sin embargo, la anemia crónica puede conducir a la formación de cálculos biliares por un aumento de la conjugación de la bilirrubina. Presentamos el caso clínico de una paciente de 44 años de edad con anemia de células falciformes que desarrolla colelitiasis.

KEY WORDS: Sickle cell anemia, hemolysis, jaundice, gallstones.

ABSTRACT:

Sickle cell anemia within the congenital hemolytic anemias is the most frequent in the formation of gallstones. Congenital hemolytic anemias are characterized by high levels of indirect bilirubin and normal liver function. However, the chronic anemia can produce the formation of gallstones due to the increase of bilirubin conjugation. We present the clinical case of a 44 years old woman with sickle cell anemia who develops an episode of cholelithiasis.

INTRODUCCIÓN:

Las anemias hemolíticas se caracterizan por presentar un aumento del número de reticulocitos, descenso de los niveles de haptoglobina, aumento de lactato-deshidrogenasa (LDH), e hiperbilirrubinemia aislada (Figura 1)¹. Las ictericias producidas por hiperbilirrubinemia aislada se caracterizan por presentar pruebas de función hepática normales (Figura 2), y dentro de las mismas se distinguen dos tipos: a) aquellas con predominio de bilirrubina indirecta (>80% de la bilirrubina total), y b) en las que predomina la bilirrubina directa (>30% de la bilirrubina total) (Figura 2)².

A su vez dentro de las causas de hiperbilirrubinemia indirecta (a) hay que distinguir las de origen hepático (Síndrome de Gilbert, Síndrome de Crigler-Najjar, etc.), de las pre-hepáticas originadas por la presencia de una anemia (Hb <12 gr/dl) frecuentemente hemolítica (Figura 2). En las ictericias mixtas (Bilirrubina Conjugada > 30% de la Bilirrubina Total), sin embargo además de presentar hiperbilirrubinemia existe una alteración de las pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, gammaglutamil-transferasa, y pruebas de coagulación)(Figura 2)³.

A continuación presentamos el caso clínico de una paciente diagnosticada de anemia de células falciformes que acude al servicio de Urgencias de nuestro hospital tras sufrir un episodio de colelitiasis.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Paciente de 44 años de edad que acude al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital con sintomatología y clínica sugestiva de un cólico biliar. Realizándose las siguientes pruebas analíticas:

Hemograma: 13.000 leucocitos/• l (75% de segmentados, 20% de linfocitos, y 5% de monocitos). Concentración de Hb: 7,6 gr/dl (Anemia Normocrómica-Normocítica). 13% de reticulocitos. Pruebas de coagulación normales. Y Coombs directo negativo.

Bioquímica: Bilirrubina total (14 mg/dl); Bilirrubina conjugada (5,5 mg/dl, 39% de la BT); GPT (186 UI/L, 2 veces el Límite Superior de Referencia: LSR); GOT (185 UI/L, 2 veces el LSR); FA (170 UI/L, 1,7 el LSR); Amilasa (1.745 UI/L, >1.000 UI/L); LDH (390 UI/L, 2 veces el LSR); y GGT (140 UI/L, 2 veces el LSR).

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las anemias hemolíticas. AHAI: anemia hemolítica autoinmune; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome hemolítico urémico.

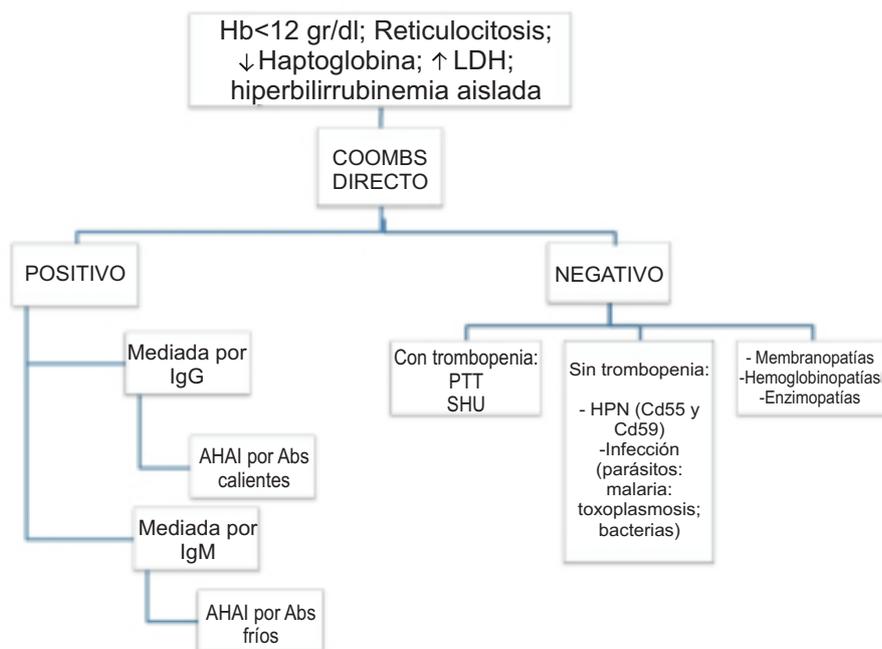
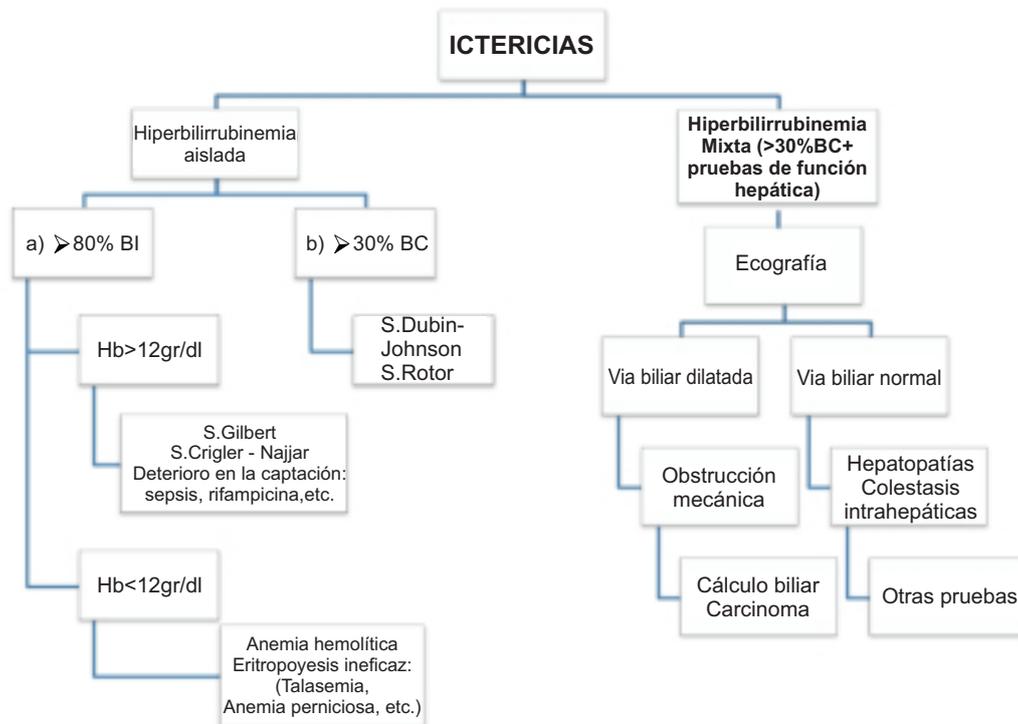


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de las ictericias. BI, bilirrubina indirecta; BC, bilirrubina conjugada o directa.



Orina elemental y sedimento: hematuria intensa, con presencia de cristales de bilirrubina, y 30 leucocitos/campo.

Entre las pruebas de imagen que se llevaron a cabo se encuentran: ecografía de abdomen, TAC de abdomen y pelvis con contraste venoso, y Colangio-RM (resonancia magnética). Hallándose una coledocistitis múltiple no complicada, con vía biliar normal, hepatomegalia, y ausencia de bazo. La paciente no refiere haber sido intervenida de esplenectomía. Asimismo refiere presentar una anemia de células falciformes como patología de base que le fue diagnosticada con 31 años de edad en el Hospital de la Princesa de Madrid, tras sufrir una crisis vaso-oclusiva.

Entre otras pruebas complementarias de laboratorio, se realizaron:

Inmunoquímica: hipergamma-globulinemia policlonal con aumento de los niveles de IgG total (1.770 mg/dl); y factores de complemento (C3 y C4) dentro de la normalidad.

Frotis sanguíneo: presencia frecuente de hematíes con rasgos falciformes, cuerpos de Howell-Jolly, punteado basófilo, y anisopoiquilocitosis (Figura 3). Se comprueba el diagnóstico de anemia de células falciformes por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC): HbS 89%; HbF 8%; y HbA2 3%.

Resultando por tanto una forma homocigota de anemia falciforme: HbS/HbS (Prueba realizada en laboratorio externo concertado, *Reference*).

La paciente fue intervenida de colecistectomía, asimismo siguió tratamiento con *Acfol* (1 comprimido/día), y transfusiones sanguíneas según niveles de Hb y tolerancia clínica. En la actualidad la paciente sigue estable de la patología biliar y de la anemia falciforme.

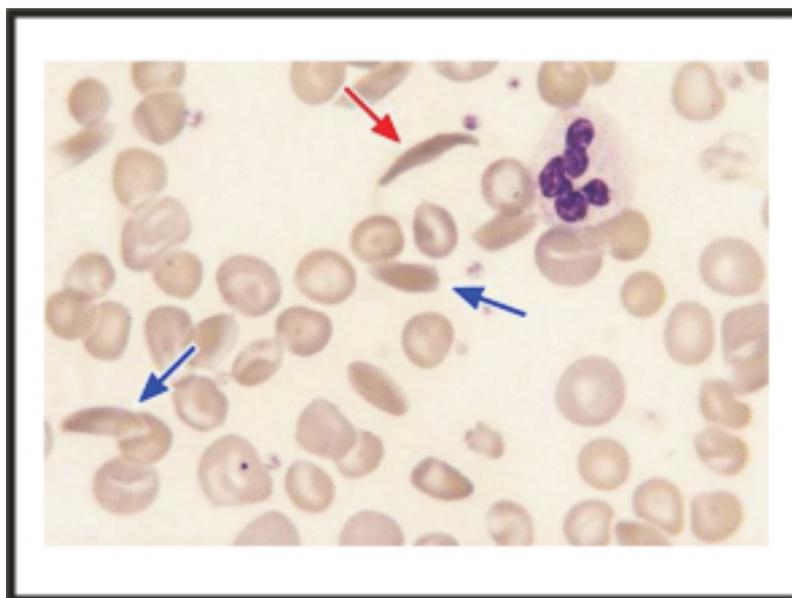
DISCUSIÓN:

En el caso clínico que presentamos, la paciente fue diagnosticada de anemia falciforme con 31 años de edad en el Hospital de la Princesa de Madrid. No siendo hasta los 44 años de edad la primera vez que sufre un episodio de colelitiasis, causa por la que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital.

La anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía autosómica recesiva con una

incidencia en España de 1/6.000 producida por una mutación puntual en la cadena α de la hemoglobina (cambio de un $\text{Glu}_6 \rightarrow \text{Val}_6$). La deformación del hematíe originada por los tactoides de la desoxi-hemoglobina da lugar a las formas de hoz características o depreanocíticas y a la consiguiente hemólisis extravascular y extravascular⁴. La intensa hemólisis conlleva una hiperbilirrubinemia de predominio indirecto. Las anemias hemolíticas no autoinmunes (Coombs directo negativo) se producen por causas diversas (membranopatías, enzimopatías, hemoglobinopatías, etc.) pero todas ellas cursan con una ictericia a expensas de la Bilirrubina Indirecta (Ictericias Pre-hepáticas) y con pruebas de función hepática normales (Figura 1)⁵. Pero sin embargo en la anemia falciforme la hemólisis crónica origina un aumento de la conjugación de la bilirrubina indirecta dando lugar a la aparición de cálculos pigmentados de bilirrubina.

Figura 3. Imagen de un frotis sanguíneo de la paciente, que muestra células falciformes (flecha roja), anisopoiquilocitosis (flechas azules), y un cuerpo de Howell-Jolly. (Tinción Panóptica 100x).



Siendo por tanto un caso particular dentro del espectro de las Anemia Hemolíticas que puede generar en condiciones de cronicidad el desarrollo de una ictericia obstructiva por colelitiasis, coexistiendo en un mismo paciente dos tipos de ictericia. Se ha documentado que alrededor del 50% de los pacientes homocigotos de anemia falciforme entre los 10 y 50 años de vida desarrollan colelitiasis, y que en las formas heterocigotas HbS/HbC y HbS/□ -talasemia la incidencia es sólo del 17%⁶. En otros tipos de anemias hemolíticas congénitas se ha encontrado una baja incidencia de colelitiasis, por ejemplo en el déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa se ha descrito un 35%⁷. Sería por tanto en la forma homocigota de anemia falciforme dónde la incidencia de colelitiasis es mayor, como ocurre en el caso clínico que presentamos.

CONCLUSIONES:

Por consiguiente, en aquellos pacientes que presenten una anemia crónica con Coombs directo negativo (origen de anemia hemolítica no autoinmune) y episodios de colelitiasis se debería investigar la presencia de anemias hemolíticas congénitas como causa subyacente⁸.

Apareciendo el fenómeno de colelitiasis como un indicador de sospecha diagnóstica de anemias hemolíticas congénitas en personas menores de 35 años de edad⁸. Igualmente estos pacientes y el caso clínico que presentamos representan una excepción a la clasificación

propuesta para las ictericias por hiperbilirrubinemia aislada de predominio indirecto dónde no se documenta alteración de las pruebas de función hepática (Figura 2)².

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ortega JJ. Anemias hemolíticas. *An Pediatr Contin* 2004; 2(1): 12-21.
2. Iborra J, Galve ML, Navarrete E. Protocolo diagnóstico del paciente icterico. *Medicine* 2008; 10(11): 740-2.
3. Valdés M, Egea J. Protocolo diagnóstico de la ictericia obstructiva. *Medicine* 2008; 10(8): 533-5.
4. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Reviews* 2007; 21(1): 37-47.
5. Ebert EC, Nagar M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(6): 483-9.
6. Ahmed S, Shahid RK, Russo LA. Unusual causes of abdominal pain: sickle cell anemia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(2): 297-310.
7. Meloni T, Forteleoni G, Noja G, Dettori G, Sale MA, Meloni GF. Increased prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients with cholelithiasis. *Acta Haematol* 1991; 85(2): 76-8.
8. Ezer A, Torer N, Nursal TZ, Kizilkilic E, Caliskan K, Colakoglu T, Moray G. Incidence of congenital hemolytic anemias in young cholelithiasis patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16(43): 5457-61.

TAQUICARDIA SINUSAL, ¿QUE ESCONDE?

V. Mazoteras Muñoz*, V. Hernández Jiménez**,
C. Jiménez Meneses**, N. Fernández Martínez*

* **Servicio de Geriatría:**

** **Servicio de Cardiología:**

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia:

Virginia Mazoteras Muñoz
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.
e-mail:virginiamazoteras@gmail.com

PALABRAS CLAVE:

Insuficiencia mitral aguda, taquicardia sinusal, insuficiencia cardiaca.

RESUMEN:

Introducción: No es infrecuente que el anciano consulte por síntomas o signos pocos específicos y atenuados que dificultan llegar al diagnóstico definitivo. Es por tanto un reto encontrar esta asociación con patología de base.

Presentación del caso: Paciente de 80 años que acudió al servicio de Urgencias por cuadro de astenia, aumento de disnea basal y percepción de palpitaciones rítmicas y continuas.

Discusión: Nos encontramos ante una paciente con taquicardia sinusal de causa desconocida. Tras descartar posibles causas de taquicardia sinusal, se objetivó en el ecocardiograma, una insuficiencia mitral aguda por rotura de cuerdas tendinosas con los mecanismos de adaptación que ello conlleva.

Conclusión: La presencia de una taquicardia sinusal persistente debe de ponernos en el alerta en cualquier paciente porque probablemente esconda una patología subyacente, especialmente en los ancianos.

ABSTRACT:

Introduction: It is not uncommon for the elderly to consult for innespecific and attenuated symptoms or signs that difficult reaching the finnal diagnosis. It is therefore a challenge to find this association with underlying pathology.

Case report: A 80 years who came to the emergency department fatigue, dyspnea and the perception of rhythmic palpitations.

Discussion: We found a case of sinus persistent tachycardia. After ruling out other causes of sinus tachycardia, we objectived a acute mitral insufficiency due to ruptured chordae.

Conclusion: The fact that locating a sinus tachycardia should always get the warning because it is most likely to hide underlying pathology especially in the elderly.

PRESENTACION DEL CASO:

Presentamos el caso de una paciente de 80 años que acudió al Servicio de Urgencias por presentar desde hacía 15 días, cuadro de astenia, mal estado generalizado y empeoramiento de su disnea basal hasta hacerse de reposo, asociado a sensación de palpitaciones continuas y rítmicas pero más intensas en los últimos días tanto diurnas como nocturnas. Negaba dolor torácico y pérdida de peso. No presentó ortopnea ni aumento de edemas en los miembros inferiores. No había tenido cambios recientes en la medicación ni trasgresiones dietéticas.



Fig. 1. Radiografía de tórax al ingreso.

No refería fiebre termometrada ni cuadro catarral los días previos. Como antecedente de interés, presentaba alergia a Penicilinas y derivados, hipertensión arterial con adecuado

control y era portadora de prótesis aórtica biológica desde hacía once años. Seguía revisiones periódicas en Consulta de Cardiología con un Holter de hacía 4 meses que objetivaba ritmo sinusal con adecuada variabilidad de frecuencia cardíaca y un ecocardiograma transtorácico, también de hacía 4 meses, que mostraba una prótesis aórtica normofuncionante, con un anillo mitral muy calcificado con insuficiencia mitral ligera sin hipertensión pulmonar y ventrículos normocontráctiles.

La situación basal previa de la paciente era adecuada, deambulación autónoma, siendo IABVD y algunas instrumentales. Sólo le limitaba funcionalmente una disnea de moderados-mínimos esfuerzos (Barthel 80/100). No presentaba déficit amnésico ni alteraciones emocionales ni sensoriales.

En la exploración física al ingreso, la paciente se encontraba normotensa y normocoloreada, con Saturación de O₂ basal de 97%, estaba taquicárdica, sin soplos, con murmullo vesicular conservado y resto anodino. En la analítica desatacaba leucocitosis (9.800 miles/ μ l con 77% segmentados). Hb 10,8 gr/dl, Hto 33%, VCM 98 y plaquetas 191000 miles/ μ l.

Coagulación y gasometría arterial sin alteraciones. La radiografía de tórax (Fig.1) al ingreso, presentaba sutura de estereotomía media previa, cardiomegalia y datos de hipertensión postcapilar.

En el electrocardiograma al ingreso presentaba taquicardia sinusal a 100 lpm con datos de hipertrofia de ventrículo izquierdo e imagen de bloqueo de rama izquierda (ya conocido).

Durante su estancia en planta, fue mejorando clínicamente con tratamiento diurético pero persistía la taquicardia sinusal sintomática. Buscando la causa de la taquicardia sinusal, se realizó varias pruebas complementarias para descartar posibles causas de taquicardia sinusal como gammagrafía ventilación perfusión siendo negativa para patología tromboembólica. Hormonas tiroideas, perfil ferrocínético, vitamina B12 y ácido fólico normales.

Se le realizó un ecocardiograma transtorácico donde se demostró la presencia de una insuficiencia mitral severa por rotura de cuerdas tendinosas en una válvula mitral con abundante calcio e hipertensión pulmonar moderada. Ante estos hallazgos, se solicitó cateterismo cardíaco derecho y coronariografía previo a una posible cirugía de sustitución valvular.

DISCUSION:

Nos encontramos ante una paciente con insuficiencia mitral aguda (IM) por rotura de cuerdas tendinosas y el origen de la taquicardia sinusal que presentaba la paciente al ingreso.

Como en cualquier enfermedad cardíaca, el diagnóstico comienza con una adecuada historia clínica y examen físico minucioso,

investigando causas potenciales. El electrocardiograma y la radiografía de tórax son útiles para realizar el diagnóstico sin embargo la ecocardiografía es indispensable para la evaluación global del IM.

La taquicardia sinusal se caracteriza por un incremento exagerado en la frecuencia cardíaca asociado a mayores demandas fisiológicas. Debemos de realizar un diagnóstico de exclusión para encontrar la causa de dicha taquicardia (esquema 1 y 2).

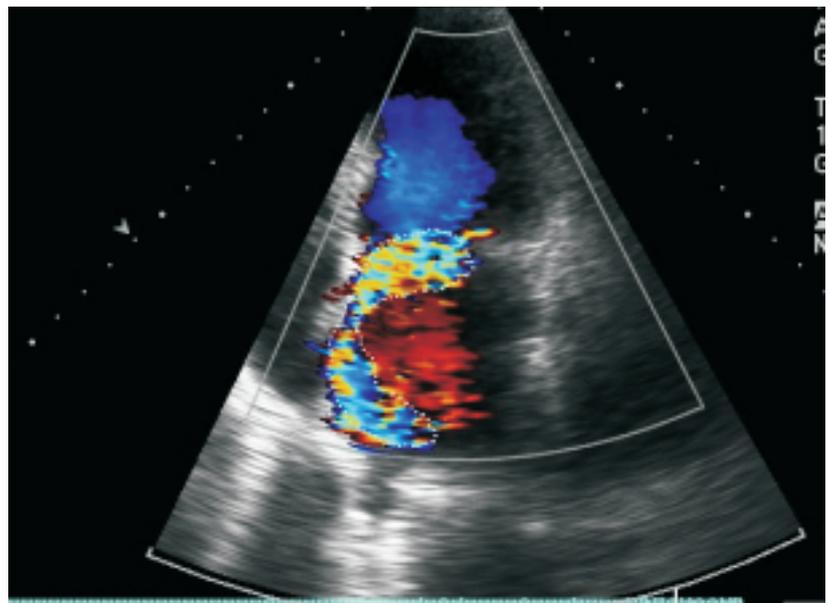


Fig.2 Imágen de ecocardiograma TT realizado durante el ingreso.

La IM fue diagnosticada por primera vez por Corvisant en 1803 y en 1832, Hope describió el soplo sistólico apical regurgitante que lo caracteriza. Sin embargo, no es infrecuente que dicho soplo no esté presente o sea de baja intensidad que fue el caso de nuestra paciente lo que retrasó la realización del ecocardiograma.

La válvula mitral está compuesta por el anillo mitral, las valvas, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares. La anomalía en cualquiera de estas estructuras puede causar un IM.

La identificación exacta del mecanismo de la IM, causa y severidad, es esencial para guiar el tratamiento médico y/o la necesidad potencial de cirugía de reparación o reemplazo valvular.

Las causas más comunes de IM severa son prolapso valvular mitral en un 30-60%, isquemia en un 20-30% y endocarditis entre 10-12%.

Al igual que en todas las lesiones valvulares cardíacas agudas o crónicas, imponen una sobrecarga hemodinámica al corazón. El fenómeno más importante que subyace es el de una sobrecarga de volumen, debido a que parte del volumen de eyección de ventrículo izquierdo regurgita a la aurícula izquierda. Existe un fenómeno de balance alterado entre las fuerzas de tensión y las de coartación que actúan sobre dichas valvas. Si la insuficiencia valvular se mantiene en el tiempo se ponen en marcha mecanismos compensadores como el remodelado miocárdico produciendo hipertrofia concéntrica.

Si la insuficiencia mitral es aguda, predominan los mecanismos de adaptación tipo simpático como la taquicardia o la vasoconstricción, como fue el caso de nuestra paciente.

La evolución clínica de estos pacientes es rápidamente progresiva con aparición de signos y síntomas de congestión pulmonar y de bajo débito que responden mal al tratamiento médico conservador y requieren cirugía valvular.

La realización de la coronariografía se contempla cuando se va a seguir conducta quirúrgica para descartar enfermedad coronaria asociada. El cateterismo derecho permite medir las presiones de cavidades derechas. Un aumento en la presión de la arteria pulmonar es útil como factor pronóstico negativo aunque no excluye la cirugía.

Se informó a la paciente y a sus familiares de los riesgos y beneficios de la cirugía se sustitución mitral así como las limitaciones del tratamiento conservador. Finalmente, aceptaron la opción de cirugía cardíaca, en la actualidad, pendiente de dicha realización.

Esq. 1. **CAUSAS DE TAQUICARDIA SINUSAL**

Hipertiroidismo
Fiebre de cualquier causa
Depleción de volumen cardíaco
Ansiedad generalizada
Feocromocitoma
Sepsis
Anemia
Hipotensión y shock
Tromboembolia pulmonar
Isquemia coronaria aguda o IAM
Insuficiencia cardíaca
Enfermedad pulmonar crónica
Hipoxia
Exposición a estimulantes autonómicos: nicotina, cafeína o drogas.
Diabetes mellitus con disfunción autonómica
Otros trastornos autonómicos.

Esq. 2 . CAUSAS DE IM AGUDA

1.Alteraciones del anillo mitral:
-Endocarditis infecciosa (absceso).
-Trauma (cirugía valvular).
-Pérdida paravalvular por interrupción de sutura (problemas técnicos).
2.Alteraciones de las valvas:
-Perforación o interferencia de cierre por vegetaciones.
-Trauma (rotura post-cirugía o trauma penetrante).
-Tumores (mixoma auricular).
-Degeneración mixomatosa.
-Lupus eritomatoso sistémico (lesión de Libman-Sacks).
3.Rotura de cuerdas tendinosas:
-Idiomática.
-Degeneración mixomatosa (Sd Marfan).
-Fiebre reumática aguda.
-Trauma.
4.Alteraciones de músculos papilares:
-Enfermedad coronaria (disfunción o ruptura).
-Disfunción del VI global agudo.
-Enfermedad infiltrativa (amiloidosis, sarcoidosis).
-Trauma.
5.Alteraciones de prótesis mitral:
-Perforación de válvula porcina.
-Degeneración valvular porcina.
-Fallo mecánico.
-Inmovilización del disco o de la bola de la prótesis mecánica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Perloff JK, Roberts WC. The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation* 1972; 46: 227-238.
2. Lehman KG, Francis CK, Dodge HT and the TIMI Study Group. Mitral regurgitation in early myocardial infarctions: incidence, clinical detection and prognostic implications. *Ann Intern Med* 1992; 117: 10-17.
3. Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Khaja F, Goldstein S. On the mechanism of functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1074-1076.
4. Spodick DH. Normal sinus heart rate: sinus tachycardia and sinus bradycardia redefined. *Am Heart J.* 1992; 124:1119.
5. Yusuf S, Camm AJ. Deciphering the sinus tachycardias. *Clin Cardiol.* 2005; 28:267-76.

NUEVAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS EN LOS ÁMBITOS DE LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL, LA FARMACOLOGÍA Y LA TOXICOLOGÍA.

Luis F. Alguacil

PALABRAS CLAVE: Investigación Traslacional, Farmacología, Toxicología

COMENTARIO: En un artículo especial incluido en el número anterior de Apuntes de Ciencia se discutían las características diferenciales de lo que viene en denominarse investigación traslacional, y se trataban de identificar algunas de sus dificultades más típicas¹. De esta forma, una de las principales conclusiones del trabajo consistía en subrayar los problemas intrínsecos a la modelización de las enfermedades neuropsiquiátricas, cuya compleja naturaleza es muy difícil de abordar de forma convincente desde un punto de vista estrictamente traslacional. Para avanzar en este sentido, BioMed Central ha lanzado el pasado mes de julio una nueva sección de Neurociencias dentro del *Journal of Translational Medicine* (<http://www.translational-medicine.com>), publicación de acceso abierto con un factor de impacto de 3,51 que ocupa el lugar 27 (segundo cuartil) en la categoría *Medicine, Research & Experimental* del *Journal Citation Reports* 2010. Esta nueva sección ha sido impulsada desde nuestro propio hospital y nace con el propósito explícito de promover la investigación traslacional en Neurociencias, ofreciendo para ello un espacio común en el que puedan reunirse artículos originales sobre temas relacionados con este área de conocimiento tal y como se recoge en el editorial que sirve como presentación²:

Una segunda publicación también impulsada desde nuestro hospital, pero esta vez de nueva creación, es la revista *online* en español "Farmacología y Toxicología" (<http://www.farmatoxicol.com>), editada por iMedPub. La iniciativa se basa en dos ideas fundamentales: la conveniencia de fomentar y explotar las sinergias que a menudo se establecen entre estas dos ciencias, y la oportunidad de ofrecer a la comunidad científica latinoamericana un vehículo para la publicación de resultados directamente en español con la garantía de calidad que supone la evaluación de los manuscritos por pares. Farmacología y Toxicología tiene un carácter mixto en cuanto a posibilidades de publicación (acceso abierto o restringido, a elección de los autores), y pretende recoger artículos de investigación originales, revisiones, ensayos, comunicaciones cortas o cartas al editor en cualquiera de los campos de la Farmacología y la Toxicología básica y clínica:

Mediante estas iniciativas, el Hospital General Universitario de Ciudad Real pretende avanzar en diversos aspectos de su misión: apostar por la comunicación, potenciar la investigación e integrar el hospital en la sociedad, en este caso y de forma prioritaria en la sociedad científica biomédica.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Alguacil LF, Salas E, González-Martín C. ¿Qué es la investigación traslacional? Apuntes de Ciencia 2011;2:18-24,
- (2) Alguacil LF. Introducing the Neurosciences Section of the Journal of Translational Medicine. J Transl Med 2011;9:117.

Unidad de Investigación Traslacional:

Hospital General Universitario de C.Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para Correspondencia:

Luis F. Alguacil.
Hospital General Universitario de C. Real.
C/ Obispo Rafael Torija s/n.
Ciudad Real. CP. 13005. España.

HERNIA INGUINOESCROTAL GIGANTE INCARCERADA

M^a del Carmen Manzanares Campillo, Virginia Muñoz Atienza,
Susana Sánchez García, Francisco Ruescas,
Esther García Santos, Jesús Martín Fernández

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia:

M^a del Carmen Manzanares Campillo
C/ Atalaya 8, 3^o Dcha
13002 Ciudad Real. España
Teléfono:926 27 80 00 Ext: 79784
e-mail: carmenmc2010@gmail.com

PALABRAS CLAVE:

Hernia inguinoescrotal, hernia incarcerada, hernioplastia.

COMENTARIO:

Paciente varón de 83 años sin antecedentes personales de interés, salvo hernia inguinal izquierda de 15 años de evolución, acude al Servicio de Urgencias por dolor abdominal, náuseas y aumento de consistencia en la región inguinal izquierda en las últimas 24 horas.

En la exploración física se objetivó una hernia inguinoescrotal izquierda gigante, irreductible, con “pérdida de derecho a domicilio”, indurada y dolorosa (Figura 1).



Figura 1. Hernia inguinoescrotal izquierda gigante.

Se realizó una Ecografía inguinal urgente objetivando importante hidrocele y hernia inguinoescrotal izquierda con contenido intestinal. Se apreciaba asimismo, disminución del flujo esplácnico, todo ello sugestivo de hernia incarcerada.

El paciente fue intervenido de forma urgente, apreciando herniación de todo el paquete intestinal (intestino delgado, colon y epiplon mayor) en el escroto izquierdo. Fue necesario realizar una hemicolectomía derecha con ampliación a íleon terminal y orquiectomía izquierda, por el aspecto isquémico del colon derecho y del teste izquierdo. El cierre de la

laparotomía media y el orificio inguinal requirieron de materiales protésicos (malla de Proceed© y polipropileno, respectivamente) En la laparotomía media la malla se colocó de forma preaponeurótica y en la región inguinal con la técnica de Rutkow-Robbins. Dado lo amplio de la disección quirúrgica, se colocaron dos drenajes subcutáneos (uno abdominal y otro escrotal izquierdo) y otro intraabdominal (Figura 2). El paciente presentó infección de la herida quirúrgica con extrusión protésica a nivel de la laparotomía media, que requirió tratamiento antibiótico y curas prolongadas hasta su completa recuperación (estancia de 62 días), sin necesidad de retirar la prótesis.



Figura 2. Región escrotal tras intervención quirúrgica.

CEFALOHEMATOMA BILATERAL

Rosa M^a Fernández Quintero, Carlos Pastor Sánchez.

Servicio de Radiodiagnóstico:

Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

Autor para correspondencia:

Rosa M^a Fernández Quintero
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

PALABRAS CLAVE:

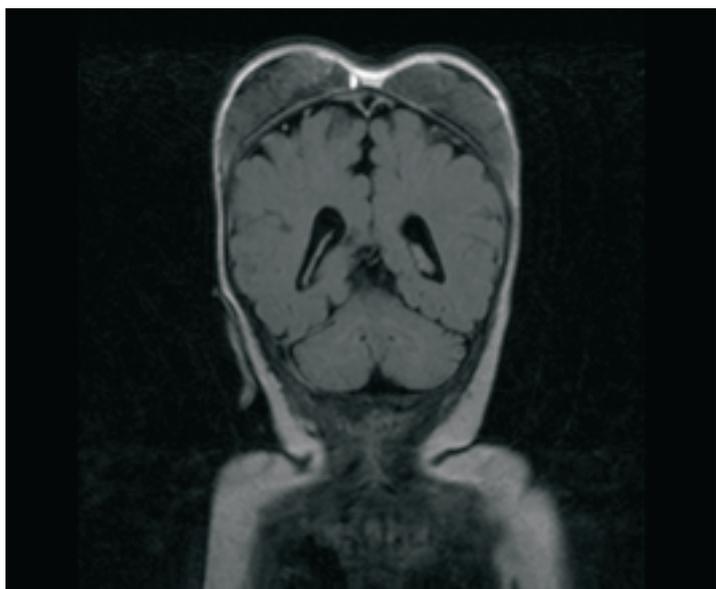
Hematoma craneal, cefalohematoma, caput succedaneum.

COMENTARIO:

Recién nacido a término con parto por cesárea debido a presentación de nalgas. Se realiza exploración radiológica mediante Resonancia Magnética (RM) a los 9 días de vida por hipotonía generalizada.

En la imagen se aprecian dos colecciones convexas en sendas regiones parietales, separadas por la sutura sagital, en relación con la existencia de cefalohematoma bilateral.

El cefalohematoma es una acumulación de sangre ubicada entre el periostio y la tabla externa de los huesos craneales. Por lo general es unilateral ya que se encuentra delimitado por las suturas óseas. En este caso se presenta una curiosa imagen de cefalohematoma bilateral y simétrico, separados por la sutura sagital. El diagnóstico diferencial se establece habitualmente con el caput succedaneum que corresponde a una acumulación de sangre entre el tejido celular subcutáneo y la aponeurosis epicraneal. Por este motivo, al no estar delimitado por las suturas, puede extenderse sobre diferentes huesos craneales e incluso cruzar la línea media.



VNI COMO TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN RESPIRATORIA EN LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES.

Hasania Abdel-Hadi Álvarez..

Servicio de Medicina Intensiva del HGUCR

Autor: Hasania Abdel-Hadi Álvarez

Directores de la Tesis:

Prof. Mohamed Abdel-Hadi Rashid.

Doctor en Medicina por la Universidad de Cádiz y Profesor titular del Área de Cirugía (ORL) de la Facultad de Medicina de Cádiz.
Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

Prof. Ignacio Rosety Rodríguez.

Doctor en Medicina con Mención Europea por la Universidad de Cádiz.

Autor para correspondencia:

Hasania Abdel-Hadi Álvarez.
Servicio de Medicina Intensiva del HGUCR.
Avd. Obispo Rafael Torija s/n
13005 Ciudad Real.

PALABRAS CLAVE:

Ventilación mecánica no invasiva, disfunción respiratoria, enfermedades neuromusculares

ANTECEDENTES:

En pacientes con insuficiencia respiratoria sin causa aparente; debemos pensar en las enfermedades neuromusculares. La utilización de ventilación no invasiva (VNI) en UCI y urgencias ha reducido a un 5-10% la tasa de mortalidad de las crisis respiratorias agudas.

El momento de comienzo con la ventilación en los pacientes neuromusculares depende de la clínica y de los parámetros respiratorios funcionales.

La Miastenia Gravis es la enfermedad de la unión neuromuscular mediada por anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana postsináptica de la placa motora. Clínicamente se manifiesta como debilidad muscular tras una actividad prolongada, que se recupera con el reposo o con fármacos anticolinesterásicos. Es la enfermedad neuromuscular que con mayor frecuencia se asocia a insuficiencia respiratoria subsidiaria de ventilación mecánica.

Podemos diferenciar dos tipos de Miastenias con diferente comportamiento y pronóstico en función del tipo de anticuerpos frente a proteínas localizadas en la membrana postsináptica:

1. Anticuerpos frente a receptores nicotínicos de la acetilcolina (AcCch).
2. Anticuerpos frente a receptores tirosincinasa músculo específico (anti- Musk).

El primer grupo son de más fácil diagnóstico; los pacientes presentan síntomas típicos; suelen tener timoma; indicándose timectomía; la respuesta al tratamiento de las crisis con inmunoglobulinas humanas y plasmaféresis es más rápida.

El segundo grupo son de más difícil y tardío diagnóstico; no tienen timoma; la respuesta es más tórpida; y al ser un grupo más reducido se solicita este anticuerpo cuando el AcACh es negativo; presentando mientras mayor número de crisis miasténicas.

La VNI en los pacientes neuromusculares; incluida la Miastenia Gravis; aporta las siguientes ventajas:

1. Disminuye el esfuerzo de la musculatura respiratoria: menor Presión inspiratoria máxima (PI_{max}) y presión espiratoria máxima (PE_{max}).

2. Cambios en la mecánica pulmonar; reclutamiento de atelectasias, aumento de la distensibilidad, mejora de la relación ventilación-perfusión.

3. Mejora la sensibilidad del centro respiratorio Bulbar (evitando la hipoventilación nocturna).

4. Mejora la arquitectura y fragmentación del sueño. (Los pacientes neuromusculares sufren un deterioro grave del intercambio gaseoso en fase REM).

RESULTADOS

Estudiamos 74 Crisis Miasténicas en 60 pacientes; que requirieron ingreso en la UCI por episodios agudos de debilidad muscular con insuficiencia respiratoria que requirieron

ventilación. La edad media era de 62,7 años (18-79) y el 58% fueron mujeres. Realizamos el diagnóstico de Miastenia en estos pacientes por la sospecha clínica y con las siguientes pruebas complementaria:

1. Electromiografía de fibra simple o monofibra.
2. Radioinmunoanálisis (RIA): determinando AcACh y anti-Musk.
3. Test de estimulación repetitiva de tres grupos musculares.
4. Test de Edrofonio.

Para predecir la necesidad de ventilación se utilizó la regla estándar 20/ 30/40; referida a parámetros espirométricos: Capacidad Vital Forzada (CVF) < 20 ml/ kg de peso; PI_{max} < -3cm de H₂O; PE_{max} < 40 cm de H₂O; además de la presencia de hipercapnia, hipoxia, incapacidad para levantar la cabeza y respiración paradójica. Definimos el fracaso de la VNI como la necesidad de intubación orotraqueal por:

- Empeoramiento gasométrico; pO₂ < 60 mm de Hg; pCO₂ > 50 mm de Hg.
- Pobre tolerancia clínica.

Al ingreso se les hizo a todos los pacientes gasometría y valoración de la situación funcional mediante espirometría. Las causas desencadenantes más frecuentes de crisis fueron:

- Infecciones del tracto respiratorio superior; seguidos de neumonías.
- Cambios en la medicación.

Era un grupo bastante homogéneo; sin diferencias significativas respecto a comorbilidades; historia de timoma; tiempo desde el diagnóstico de la Miastenia; niveles funcionales respiratorios y gasométricos; y a su llegada a urgencias recibieron la misma inmunoterapia para las crisis.

Consensuamos la necesidad de aplicación precoz de la VNI para dar tiempo a la inmunoterapia (Inmunoglobulinas y plasmaféresis).

Al inicio de la ventilación los pacientes presentaban debilidad de los siguientes grupos musculares:

- Respiratorios (99%): Inspiratoria; produciendo hipoventilación alveolar y espiratoria; impidiendo el aclaramiento de las secreciones.
- Orofaringeos (94%); aumentando la posibilidad de aspiraciones.
- Del cuello (90%).

El 11,6% de nuestros pacientes (n=7) presentaban serología positiva para Anticuerpos frente a los receptores tipo anti-Musk, confirmando la predisposición en pacientes procedentes de la cuenca mediterránea.

Las crisis aparecieron 2,7 años de media después del diagnóstico de Miastenia Gravis. Durante las crisis se realizó una valoración clínica; evaluando la fatiga muscular y la disnea; espirometría (CVF, P_Imax, P_Emax) y gasometría. La duración de la ventilación fue de 5,1 días de media (1-16) en el grupo de VNI y de 12,9 (4-57)

días en el grupo de Ventilación mecánica Invasiva (VMI). Los pacientes tratados con VNI fueron en modo BiPAP y fuimos aumentando los valores de presión inspiratoria o IPAP y presión espiratoria o EPAP según fueron necesitando, para asegurar un adecuado intercambio gaseoso. Fueron los pacientes que requirieron mayores presiones en aquellos en los que fracasó la VNI y requirieron intubación orotraqueal y conexión a VMI.

La mayor duración de la estancia hospitalaria estaba condicionada por: la necesidad de VM (p=0,007); los niveles bajos de P_Emax (p= 0,028); la presencia de atelectasias (p= 0,011) y el desarrollo de neumonías (p= 0,036).

La mortalidad de nuestra cohorte fue del 4,05% (n=3); todas por complicaciones asociadas al uso de VMI; fueron pacientes que requirieron intubación orotraqueal. La edad media de estos 3 pacientes fue significativamente mayor (71,3); coincidiendo con autores como Alshokhlee (2009) que concluyó que la edad avanzada se asociaba a mayor mortalidad con una Odds Ratio ajustada de 9,28 (IC de 95% (3,31-26)). A diferencia de series anteriores publicadas en el año 1955, que describen una mortalidad del 80% en no tratados y del 30-40% en pacientes que recibieron tratamiento. La ventilación y la inmunoterapia precoz desempeñan un papel esencial.

Contribuyen al fracaso de la extubación: la edad p= 0,037; la presencia de atelectasias p= 0,011 y el desarrollo de neumonías p= 0,011.

CONCLUSIONES

1. La mortalidad del fracaso respiratorio agudo asociado a crisis Miasténicas se ha reducido drásticamente en los últimos años gracias al uso masivo de la ventilación e inmunoterapia.
2. A diferencia de lo que ocurre en series anglosajonas o escandinavas, en nuestra cohorte hay una mayor presencia de pacientes anti-Musk (+).
3. La presencia de hipercapnia (>80 mm Hg) antes de iniciar la ventilación es un potente factor predictor de fracaso de la VNI. Por el contrario un APACHE II menor que 6 fue un importante predictor de éxito de la VNI.
4. El uso inicial de VMI(intubación endotraqueal), la presencia de atelectasia y neumonías, el fracaso de la extubación así como los antecedentes personales de timoma y de otras crisis Miasténicas se pueden considerar predictores de larga duración de ventilación y por lo tanto, de la estancia hospitalaria. Por el contrario, el uso de VNI (BiPAP) se asoció de manera significativa a una menor duración de la estancia hospitalaria de pacientes con crisis Miasténicas.
5. La edad avanzada y la presencia de complicaciones como atelectasia y neumonía podrían recomendarse como predictores del fracaso de la extubación en pacientes con crisis Miasténicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Aboussouan LS. Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with neuromuscular disease. *Chron Respir Dis.* 2009;6(4):231-49.
- Agasthian T, Lin SJ. Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2010 Jun; 18(3):234-9
- Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology.* 2009 May 5; 72(18):1548-54.
- Amato AA. Noninvasive mechanical ventilation in patients with myasthenic crisis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Jul; 4(7):356-7.
- Aragonés JM, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummy A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003 Mar 25; 60(6):1024-6.
- Argov Z. Management of myasthenic conditions: nonimmune issues. *Curr Opin Neurol.* 2009 Oct;22(5):493-7.
- Blanco-Hernández T, Navarré-Gimeno A, Brocalero-Camacho A, Cervelló-Donderis A, López-Trigo J, Ortiz-Sánchez P, Sancho-Rieger J. Methods for diagnosing seronegative myasthenia gravis. *Rev Neurol.* 2008 Mar 16-31;46(6):360-4.
- Chatburn RL. Which ventilators and modes can be used to deliver noninvasive ventilation? *Respir Care.* 2009 Jan;54(1):85-101.
- Diaz-Manera J, Rajas-Garcia R, Juarez C, Pradas J, Gallardo E, Illa I. Are immunosuppressors as effective in MuSK+ MG as in AChR+ MG patients? Evaluation of 150 myasthenic patients treated with the same protocol. *Neurology.* 2007; 68: A300.
- Hill NS. Neuromuscular disease in respiratory and critical care medicine. *Respir Care.* 2006 Sep; 51(9):1065-71.
- Ko R, Ramos L, Chalela JA. Conventional weaning parameters do not predict extubation failure in neurocritical care patients. *Neurocrit Care.* 2009;10(3):269-73.

JUAN II DE CASTILLA “FINÓ DE FIEBRE, CA MUCHO LE APRETÓ” SOBRE FERNÁN GÓMEZ DE CIUDAD REAL ¿MÉDICO DEL REY?.

Pozuelo Reina A.*, Redondo Calvo FJ.**

* Servicio de Biblioteca.

** Servicio Anestesia.

Autor para Correspondencia:

Angel Pozuelo Reina
Hospital General Universitario de Ciudad Real.
C/Obispo Rafael Torija s/n.
CP. 13005 Ciudad Real. España.

PALABRAS CLAVE:

Juan II de Castilla, Fernán Gómez, Cibdareal, ceción, fiebre, medicina siglo XV.

“Habiendo y debiendo ser los historiadores puntuales, verdaderos y nonada apasionados (imparciales), y que ni el interés ni el miedo, el rencor y la afición (el odio y la amistad), no les hagan torcer el camino de la verdad, cuya madre es la historia, émula del tiempo, depósito de las acciones, testigo de lo pasado, ejemplo y aviso de lo presente, advertencia de lo porvenir...”
(Cervantes, *D. Quijote de la Mancha*, cap. IX, II, 88)

“Cuando comenzamos a oír aquella historia nos quedamos maravillados ante la elocuencia de sus palabras. Era un auténtico erudito. Su voz te convencía de la verdad que estaba narrando. Hablaba desde lo más profundo de su alma. No solo conocía la historia, sino que vivía el relato muy convencido de lo que decía.

Hablaba de lo que había sucedido en el pasado y nos dejaba boquiabiertos ante tantos hechos que desconocíamos. Hechos que habían ido dando forma a nuestra sociedad, a nuestra cultura, a nuestra ciudad, a nuestra salud y a nuestra vida.

De esta manera nos dijo que, en Valladolid, allá por el año 1454 el rey Juan II “Finó de fiebre, ca (que) mucho le apretó”, el día anterior a la festividad de la Magdalena (22 de julio). Este monarca, Juan II, de Castilla (1406-1454), en 1420, había modificado el, digamos, status jurídico de Villa Real, concediéndole el título de ciudad, llamándose desde entonces Ciudad Real.

Y es en esta población donde, al parecer, se ubica nuestro personaje, Fernán Gómez de Ciudad Real. Alfonso X, el Sabio, fundó Villa Real en 1255 con un fuero real en medio de tierras de dominio de las órdenes militares, concretamente de la Orden de Calatrava. Fue una especie de bastión del rey frente al poder de las órdenes militares.

No se pretende, en estas pocas líneas, hacer un estudio exhaustivo, y mucho menos profundo, sino que tomaremos algunos aspectos de las cartas de Fernán Gómez de Cibdareal concernientes al conocimiento y tratamiento médico de las fiebres (o ceciones) en el siglo XV, y de las cuales murió el rey Juan II de Castilla, cuando un físico, según se cree auténtico y verídico, y oriundo de esta tierra, era su médico de cámara. No obstante, hay quien pone en duda la existencia del personaje, incluso el académico de la historia del siglo XIX, de Castro y Rossi habla de “fingido bachiller”, cuando investigó acerca del verdadero autor del Centón Epistolario ^(1,3). Así, nos indica también en un estudio de Menéndez Pidal. “...Si el Centón es una falsificación ¿quién fue el escritor capaz de hacerla y con qué objeto se emprendió y llevó a cabo esta difícilísima ficción?...” ⁽²⁾. De Castro expone la duda de la existencia del Bachiller Fernán Gómez de Cibdareal con variados argumentos, por ejemplo: “debieron los apasionados de este libro empezar por la prueba de que existió un Bachiller Fernán Gómez de Cibdareal en el siglo XV y que escribió cartas...”. Y continúa diciendo: “Hasta ahora solo tenemos noticia de un físico del rey don Juan el II llamado el Doctor Gómez de Salamanca, según resulta de un códice de la biblioteca particular que fue de doña Isabel de Borbón... Pero hay, como se

ve, una diferencia: el uno era bachiller hasta los sesenta y ocho años, a lo que se sabe; el otro era doctor...” ⁽¹⁾.

Dando por cierta la existencia de tal personaje, a falta de una más profunda investigación, nosotros intentaremos centrarnos en algunos puntos curiosos sobre la fiebre y la calentura, o ceción. ¿Cómo las trató el Bachiller Fernán Gómez de Ciudad Real? Este individuo, nacido en 1386, fue durante años médico personal del indicado monarca de Castilla, hasta 1454, fecha en que se retiró a vivir a Ciudad Real, a la edad de 68 años, junto con su hijo. Para el que había conseguido la concesión de la alcaldía de la ciudad por el rey, justo antes de su fallecimiento, como el propio Fernán Gómez nos indica en la carta número 105, diciendo: “quando finándose estaba... dijera que la Alcaldía de gobernación de Cibdareal se la daba por el tiempo de su vida al Bachiller mi hijo...”. Y, dice también en esta misiva sobre su edad y retiro a Ciudad Real: “mas yo soy viejo (68 años) para tomar de nuevo otro amo, e andar caminos: e si Dios quiere a Cibdareal con mi fijo andaré...” ⁽³⁾.

Nuestro personaje no está exento de polémica. Algunos historiadores decimonónicos cuestionaron su verdadera existencia. No vamos a entrar en el debate de ilustres estudiosos y académicos; ni sobre la autoría del bachiller Fernán Gómez de Cibdareal del Centón Epistolario; ni sobre si la edición de esta obra en 1499 fue “fingida” o no. Una crítica de la autenticidad de esta publicación se ha localizado en el Fondo Antigo de la Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, de la Universidad de Granada, con el siguiente texto en la ficha correspondiente:

Nota General: ...se recoge como anónimo... Sobre esta edición anota Salvá: “No se necesita tener un gran conocimiento de ediciones antiguas para convencerse de que la presente se contrahizo por lo menos cien años después del puesto en la portada: el papel, los tipos, el tener la fecha en el frontis, la paginación en lugar de la foliatura, el terminar los capítulos acortando los renglones formando una punta, el no encontrarse el nombre del impresor Juan de Rei en ninguna otra obra del siglo XV, y otra porción de circunstancias, claramente indican no haberse impreso antes de 1600”^(1,4).

Tampoco se duda sobre la veracidad de los datos e información histórica de la publicación de 1790, ya que ésta fue comparada con la Crónica de Juan II, escrita por Lorenzo Galíndez de Carvajal. Hay estudios que indagan en esta obra de Fernán Gómez, y señalan que muchos detalles están basados, precisamente, en dicha Crónica para fingir el estatuto de nobleza que se pretendía con ello. Parece ser que una familia, los Vera, procuraban “contribuir al lustre y buen nombre de su familia...”⁽¹⁾. Tampoco veremos si fue publicada por primera vez en Burgos o en Venecia. Lo que sí está claro es que es considerada por muchos “una auténtica joya literaria”, pero no una obra propiamente histórica, como su autor pretende. También, como decimos, se ha intentado probar la veracidad de los hechos relatados comparándolos con los datos que ofrece la Crónica de Juan II. “La cuestión de si es o no libro auténtico... ha dado ocasión en nuestros días a contrarios juicios... por tratarse de una obrita con que se ha querido enriquecer la literatura del siglo XV”⁽¹⁾. Lo que hoy nos interesa de este personaje y de esta obra, el bachiller Fernán Gómez de Ciudad Real y el *Centón*

Epistolario, son los aspectos médicos que nos ofrecen estas cartas para el estudio de la historia de la sanidad y de la medicina. Para ello seguiremos las pistas que nos permiten diversos estudiosos del siglo XIX español. Tiempo en que se estudiaban y analizaban concienzudamente documentos y publicaciones de siglos anteriores para corroborar la verdad o falsedad de la Historia de España, pretendiendo despejar las dudas sobre el pasado de los españoles, fundando la historia en la verdad y no en la ficción (tal como apuntamos al inicio de este estudio citando el pasaje de D. Quijote). Durante el siglo XIX, en nuestro país, se llevó a cabo una fecunda e interesante labor de erudición, estudio e investigación, desarrollada a la par que importantes experimentos e innovaciones científicas, (en nuestro caso también de las ciencias de la salud y la sanidad), que trataban de elevar a nuestro país a la altura de los logros científicos del siglo XIX, y sacarlo de esa tópica idea de <<país de leyenda, pandereta y diversión>>. En la época medieval, la formación de los sanadores tenía una doble vertiente. Existía un sistema abierto, con libertad de enseñanza, y un sistema académico o institucional con enseñanza reglada en las Universidades^(5,6,7).

En el primer grupo se encontraban aquellos que se formaban con un maestro, fueran físicos (médicos), cirujanos, barberos, boticarios y otros (herbalistas, especieros, algebristas) o aquellos, puramente empíricos, charlatanes y curanderos en los que el quehacer curador se veía como derecho inalienable de quien deseaba ejercerlo. Su habilidad se conseguía, no como un esfuerzo intelectual sino como un oficio manual⁽⁸⁾.

El modelo abierto de sanador incluía a todas las religiones, condición social y género y raza, no así el académico que vetaba a mudéjares y judíos. Los egresados de las universidades eran escasos. De esta manera, amplios sectores de la sociedad medieval tuvieron que recurrir a estos sanadores del modelo abierto. De cualquier forma el éxito profesional era el mejor sistema para validar la práctica, fuera médico, cirujano o barbero, y formado en un modelo u otro ^(5,6). El peso de los barberos dentro de la <<red de asistencia sanitaria>> aumentó progresivamente a lo largo del s. XIV, convirtiéndose en el núcleo principal de las profesiones que prestaban asistencia sanitaria a los estratos más amplios de la población. En 1332 constituyen casi la mitad de los sujetos dedicados a profesiones sanitarias y en 1347 su número se acercara al 75%. Este aumento progresivo hizo que en 1428, bajo el reinado de Juan II, cirujanos y barberos obtuvieran examinadores propios, al igual que los tenían los físicos desde 1329. Cinco años más tarde, en 1433, los cirujanos y barberos se agruparían en un mismo gremio ^(5,6). La institucionalización de la enseñanza y de la práctica previa al ejercicio de la profesión llegó en 1462, de la mano de una CATEDRA o LECTURA, con la obligatoria vinculación a ella para ejercer. De este modo se superó el nivel de sistema artesanal de “carta de aprendizaje” (especie de licencia proporcionada desde el reinado de Alfonso X por las autoridades civiles a físicos para examinar, firmando los alcaldes dicho documento. Posiblemente, durante el reinado de Alfonso XI (1312-1350) se definieran las competencias de los alcaldes, para examinar, certificar y vigilar ⁽⁶⁾. En la Corona de Aragón, Jaime I (1213-1276) había implantado un control de la práctica médica en 1272.

CONCLUSIÓN

Hemos analizado, hasta el momento, la situación de la profesión médica en el siglo XV con los antecedentes legales que permitieron la actividad sanitaria. Así como algunas de las propuestas sobre la veracidad o fantasía de Fernán Gómez de Cibdareal y su obra el Centón Epistolario. Obra de la que, en una posterior entrega, extraeremos las citas puntuales sobre algunos recursos médicos y sanitarios de la época señalada, el siglo XV en España.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Castro Rossy A. Sobre el Centón Epistolario. Sevilla: 1875.
- 2.- Menéndez Pidal R. Historia Literaria sobre la legitimidad del *Centón Epistolario*. En Revista española de ambos mundos 1854; II: 257-280.
- 3.- CENTÓN Epistolario del Bachiller Fernán Gómez de Cibdareal; y Generaciones y Semblanzas del noble caballero Fernán Pérez de Guzmán. Madrid: 1790.
- 4.- Fondo Antiguo de la Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes. Universidad de Granada: http://bib.cervantesvirtual.com/FichaObra.html?Ref=http%3A%2F%2Fadras.tea.ugr.es%2Fsearch%7ES9*spi%3F%2F.b1487934%2F.b1487934%2F1%2C1%2C1%2CB%2F1962%7Eb1487934%26FF%3D%261%2C0%2C%2C0%2C-1&portal=0 [Consultado: 20/10/2011].
- 5.- García Ballester L. La búsqueda de la salud. Sanadores y enfermos en la España medieval. Barcelona: Editorial Península; 2001.
- 6.- García Ballester L. (editor). Historia de la Ciencia y de la Técnica en la Corona de Castilla. Tomo I. Salamanca: Ed. Junta de Castilla y León; 2002.
- 7.- López Piñero JM. La enseñanza médica en España desde la Baja edad media hasta la Ley Moyano (1857). En Danón J. (coord). La Enseñanza de la medicina en La Universidad española. Primera parte. Barcelona: Ed. Fundación Uriach 1838; 1998: pp. 7-30.
- 8.- Amasuno M. Medicina ante la ley. El ejercicio de la medicina en la Castilla bajo medieval. Salamanca: Ed. Junta de Castilla y León; 2002.



HOSPITAL GENERAL DE CIUDAD REAL
C/ Obispo Rafael Torija S/N
13005 CIUDAD REAL
Tlfn: 926 27 80 00

