

Gaceta Médica de Bilbao

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Información para profesionales sanitarios
Official Journal of the Bilbao Academy of Medical Sciences. Information for health professionals.
Bilboko Medikuzientzien Akademiaren aldizkari ofiziala. Osasun langileentzako informazioa.

Vol. 115, No. 2. Abril-Junio 2018
Vol. 115, No. 2. April-June 2018
115. Libur. 2. Zenb. 2018ko Apirila-Ekaina

Publicación incluida en:
BIRENE, BN, BNCS, CCPP,
CIBCHACHO (Argentina), CIN-
DOC, Excep, Med,
IMBIOMED (México), IME/
Índice Médico Español, Inguma/
Euskaltzaindia, Latindex, NIWI,
U.S LC, U.S. NLM (NLMUID
7505493), U.S. UnR, SCOPUS,
Scirus y SCIENCE DIRECT

Euskaraz dagoen lehen
aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas
médicas de España.
Fundada en 1894





Algunas cosas
no se eligen.

**Asegurar tu salud
con la mayor red
sanitaria,
sí**



ELIGE DÓNDE

La mayor red de centros propios de Euskadi y todas las clínicas concertadas.



ELIGE CUÁNDO

Sin listas de espera.
Servicio integral, ágil y rápido.



ELIGE AHORRAR

15% de descuento si contratas antes del 31 de diciembre de 2018.

Sin copagos (excepto psicoterapia).

Tu seguro médico desde 47,20 €/mes



GACETA MÉDICA DE BILBAO



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Director

Ricardo Franco Vicario

Jefe de redacción

Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de redacción

María Elena Suárez González

Consejo de redacción

Carmelo Aguirre
Carmen de la Hoz
Fco. Javier Goldaracena
José Manuel Llamazares
Teresa Morera Herreras
Juan José Zarranz Imirizaldu

Ángel Barturen
M.^a Carmen N. Espinosa Furlong
Adrián Hugo Llorente
Arsenio Martínez Álvarez
Guillermo Quindós Andrés

Jacinto Bátiz Cantera
Juan I. Goiria Ormazabal
Juan Carlos Ibáñez de Maeztu
Gabriel Martínez Compadre
Alfredo Rodríguez Antigüedad

Junta de Gobierno (ACMB)

Presidente

Ricardo Franco Vicario

Vicepresidente Biología

Fernando Hernando

Vicepresidente Farmacia

Antonio del Barrio Linares

Vicepresidente Medicina

Agustín Martínez Ibargüen

Vicepresidente Odontología

Julián Aguirrezabal Iñarritu

Vicepresidente Veterinaria

Francisco L. Dehesa Santisteban

Secretario general

Gorka Pérez-Yarza Pérez-Irazabal

Secretario de actas

Adrián Hugo Llorente Aguinagalde

Bibliotecario

Eduardo Areitio

Tesorero

Víctor Echenagusia Capelastegui

Jefe de redacción

Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de redacción

Elena Suárez González

Vocales

M.^a Luisa Arteagoitia González

Beatriz Astigarraga Aguirre

Juan Carlos Coto Fernández

Juan Gondra del Río

Miren Agurtzane Ortiz Jauregui

Ángel Pastor Rodríguez

Elixabete Undabeitia Pérez de Mezquia

Expresidentes

Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Juan José Zarranz Imirizaldu

Contacto

© Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.
C/ Lersundi 9, 5.º. C. P. 48009 Bilbao. Bizkaia. España. Tel.: +(34) 94 423 37 68.
Web: www.acmbilbao.org. E-mail: academia@acmbilbao.org

Envío de artículos a Gaceta Médica de Bilbao: gacetamedica@acmbilbao.org
Web de la Gaceta Médica de Bilbao y normas de publicación: <http://www.gacetamedicabilbao.eus>

Comité editorial internacional

Anestesia y Reanimación

Juan Heberto Muñoz, D. F. México

Cardiología

Carlos Morillo, Canadá

Ciencias de la Alimentación

Flaminio Fidanza, Perugia, Italia

Cirugía Digestiva-Oncología

Xavier de Aretxabala, Santiago, Chile

Cirugía Vascul y Angiología

Gregorio Sicard, Washington, EE. UU.

Economía de la Salud

Victor Montori, Mayo Clinic, EE. UU.

Farmacología Clínica

Patrick du Souich, Montreal, Canadá

Gastroenterología

Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

Hematología

Alejandro Majlis, Santiago, Chile

Hipertensión

Alberto Zanchetti, Milán, Italia

Medicina Interna

Salvador Álvarez, Mayo Clinic, EE. UU.

Medicina del Trabajo

Pierre Brochard, Burdeos, Francia

Nefrología

Ricardo Correa-Rotter, D. F. México

Neurología

F. Barinagarrementeria, México

Odontología

Enrique Bimstein, U. Florida, EE. UU.

Odontología Pediátrica

Ana B. Fucks, Univ. of Hadassa, Israel

Psiquiatría

Manuel Trujillo, Nueva York, EE. UU.

Radiodiagnóstico

Ramiro Hdez., Ann Ridor, EE. UU.

Virología

Montaigner, París, Francia

Comité editorial (presidentes de las secciones)

Alergología

Pedro Gamboa

Análisis Clínicos

Mikel Longa

Anestesia y Reanimación

[En proceso de nombramiento]

Biología

Çinta Altés

Cardiología

Andrés Bodegas

Ciencias de la Alimentación

Javier Aranceta

Cirugía General-Laparoscopia

Carlos Pérez

Cirugía Plástica

Francisco J. García Bernal

Cirugía Vascul y Angiología

Ángel Barba

Comunicación Sanitaria

Alvaro Ortega Altuna

Cuidados Paliativos

Jacinto Bátiz

Dolor (Tratamiento del)

María Luisa Franco

Economía de la Salud

Joseba Vidorreta

Educación Médica

Jesús Manuel Morán

Endocrinología

Amelia Oleaga (SEDYNE)

Estudiantes de Medicina

Iñigo Arroyo

Euskera

Alberto Loizate

Farmacia

Juan del Arco

Gastroenterología

Maite Bravo (Gastro. Vizcaína)

Geriatría

Arantza Pérez Rodrigo

Ginecología y Obstetricia

Álvaro Gorostiaga

Hematología

José Antonio Márquez

Historia ciencias de la salud

Enrique Aramburu

Jóvenes y MIR

Adrián H. Llorente

Medicina del Trabajo

Juan Ignacio Goiria

Medicina Deportiva

José Antonio Lekue

Medicina Familiar

Jesús Merino Chaves

Medicina Física y Rehab.

Eva Lomas

Medicina Interna

Ricardo Franco Vicario

Medicina Legal y Forense

Francisco Etxeberria

Médico-Taurina

José Luis Martínez Bourio

Nefrología-Hipertensión

Rosa Inés Muñoz González

Neumología

Ana Gómez Larrauri

Neurofisiología

Carmen Bilbao

Neurología

Juan José Zarranz Imirizaldu

Odontología

Alberto Anta

Oftalmología

Juan Durán

Oncología Médica

Guillermo López Vivanco

Otorrinolaringología

Carlos Saga (SVORL)

Pacientes

Juan José Rodríguez

Pediatría

Jesús Rodríguez

Psicosomática

Isabel Usobiaga

Psiquiatría

Fernando Marquín Bascones

Radiología/Diag. por la Imagen

Arsenio Martínez Álvarez

Relaciones Institucionales

Juan I. Goiria

Reproducción Asistida

Koldo Carbonero

Reumatología

Olaia Fernández Berrizbeitia

Salud Laboral

Alfonso Apellaniz

Salud Pública

Enrique Peiró (Socinorte)

Salud y Medio Ambiente

Enrique García Gómez

Toxicomanías

Javier Ogando

Traumatología

Eduardo Álvarez Irusteta

Urgencias

Patricia Martínez

Urología

Ander Astobieta

Vacunas

Lucila Madariaga

Valoración del daño corporal

Alberto Pascual Izaola

Veterinaria

Ramón A. Juste

SUMARIO CONTENTS AURKIBIDEA

Gaceta Médica de Bilbao



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Volumen 115. Número 2. Abril-Junio 2018
Volume 115. Number 2. April-June 2018
115. liburukia. 2.Zenbakia. 2018ko Apirila-Ekaina

Original / Original article / Originala

- Prescripción inadecuada, crónica y a demanda, en pacientes pluripatológicos ≥ 65 años según los criterios STOPP-START**
Inappropriate prescribing, chronic and on demand, in pluripathological patients aged ≥ 65 according to STOPP-START criteria
STOPP-START irizpideen araberrako preskripzio desegokia, kronikoa eta beharraren araberrakoa, 65 edo gehiago urteko paziente pluripatologikoengan
Alba Díaz-González, Teresa Morera-Herrerías, Iñaki Medibil-Crespo, Jakobe Pisón-Rodríguez, Iñaki Martín-Lesende 45
- Chagas: una enfermedad emergente**
Chagas: an emerging disease
Chagas: azaleratzen ari den gaixotasuna
Oihana Aguirre-Salegui, Lourdes Sarría-Urigüen 58
- Bizitzaren amaierako arreta espiritual. Osasun profesionalen parte hartzea**
Espiritualidad al final de la vida. El papel de los profesionales de la salud
Spiritual care at the end of life. Intervention by health professionals
Idoia Serrano-Pejenaute, Miren Agurtzane Ortiz-Jauregui 67
- Disfunción y rechazo en trasplante renal asociado a haplotipos**
Dysfunction and rejection in kidney transplant associated with haplotypes
Disfuntzioa eta haplotipo-ekin lotutako giltzurrun-transplantean arbuizatzea
Juan Carlos H Hernández-Rivera, Jaime González-Ramos, María Juana Pérez-López, Luis Enrique Álvarez-Martínez, Mariana Salazar-Mendoza, José Paniagua-Sierra 77

Artículo especial / Special article / Berezia artikuluan

- Aportación del uso medicinal de los derivados del cannabis: una revisión de su potencial eficacia clínica y riesgos**
Contribution of the medicinal use of cannabis derivatives: a review of their potential clinical efficacy and risks
Kannabisaren deribatuen balioa sendagarri gisa: Eraginkortasun kliniko potentziala eta arriskuen berrikuspenas
Juan José Zarranz-Imirizaldu, María Luisa Franco-Gay, Guillermo López-Vivanco, Javier Ogando-Rodríguez, Juan del Arco-Ortiz de Zárate 83

Variantes o mutaciones del virus de la hepatitis B

Variants or mutations of the hepatitis B virus

Aldaerak edo B hepatitiseko birusaren mutazioak

Ángel San Miguel-Hernández, Patria de La Fuente-Alonso, M.^a Almudena Sánchez-Martín, Emilio Rodríguez-Barbero, Jesús Pachón-Julián, Rosario Pastor-Martín, Patricia Cabrero-Lobato 96

In memóriam / In memory / Oroigarrian

José Manuel Larrinaga Mendizabal

Ángel Pastor-Rodríguez 104



Sala de Prensa online

inicio

quienes somos

servicios

clientes

trabaja con nosotros

nota 2.0

contacto



Comunicación Sanitaria

Especialistas

en comunicación sanitaria y en la difusión de congresos de ciencias de la salud desde 1996

más información

Comunicación Sanitaria

amplia especialización

Comunicación en Congresos

más de 100 gestionados

Comunicación de Crisis

pautas de gestión

Formación de Portavoces

expertos en comunicar

Gabinete de Prensa

gestión de medios

Creación de Líderes

de opinión / referentes

Consultoría Estratégica

de comunicación

Oficinas centrales. Plaza de San José 3, 1.º dcha. 48009 Bilbao (Bizkaia). Tel.: (+34) 94 423 48 25.

E-mail: info@docorcomunicacion.com. Web: <http://www.docorcomunicacion.com>

Bilbao | Madrid | Vitoria-Gasteiz | México | Brasil



Prescripción inadecuada, crónica y a demanda, en pacientes pluripatológicos ≥ 65 años según los criterios STOPP-START

Alba Díaz-González^a, Teresa Morera-Herrerías^a, Iñaki Medibil-Crespo^b, Jakobe Pisón-Rodríguez^c, Iñaki Martín-Lesende^d

(a) Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Enfermería, Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Leioa. Bizkaia. Euskadi. España

(b) Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria de Bizkaia. Euskadi. España

(c) Centro de Salud de Gazteleku, OSI Bilbao-Basurto, Osakidetza. Bilbao. Bizkaia. Euskadi. España

(d) Centro de Salud San Ignacio, OSI Bilbao-Basurto, Osakidetza. Bilbao. Bizkaia. Euskadi. España

Recibido el 27 de junio de 2017; aceptado el 30 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Prescripción inadecuada.
Pacientes pluripatológicos.
Criterios STOPP-START.
Personas mayores.

Resumen:

Los pacientes pluripatológicos, pequeño porcentaje de la población, consumen una gran parte de recursos y gasto sanitario total debido, en gran medida, a su polimedica-ción y problemas asociados a la misma.

Objetivo: Analizar la proporción, características y asociación con otras variables socio-demográficas y clínicas, de la prescripción inadecuada (PI) en pacientes pluripatológicos ≥ 65 años de un Centro de Salud, empleando criterios STOPP-START (versión 2009 y 2015) y guías de correcta prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBPs).

Material y métodos: Estudio transversal de PI crónica y a demanda, criterios STOPP-START e IBPs, de los pacientes de un Centro de Salud incluidos en el programa de pluripatológicos (considerando un índice predictivo de complejidad basado en la pirámide de Kayser), añadiendo nuevos pacientes cumpliendo "criterios de Ollero" y ≥ 1 ingresos el último año. Se consideraron variables complementarias sociodemográficas (género, edad), clínicas (índice de Charlson de comorbilidad, número/características de medicamentos), y funcionales (índice de Barthel).

Resultados: Un 85% de pacientes (con >4 fármacos habituales) tenían ≥ 1 criterios STOPP o START (versión 2015), y un 29,1% de PI considerando IBPs. Los STOPP más prevalentes fueron antagonistas de aldosterona con otros fármacos que elevan niveles de potasio (11,5% de 104), AINEs en insuficiencia cardiaca (10,6%), y ≥ 2 antimuscarínicos/anticolinérgicos (8,7%); y START la falta de vacunación antineumocócica (37,3% de 67) y anti-gripal (23,9%). Con criterios 2009, los STOPP más frecuentes eran antiinflamatorios no

esteroideos (AINE) en insuficiencia cardiaca y benzodiacepinas (ambas 17,2% de 64) y duplicidades (7,8%); y START, falta de estatinas (26% de 23). Tener un criterio STOPP se asoció con peor puntuación en el Barthel y número total de medicamentos (ambas $p=0,02$).

Conclusiones: Los criterios STOPP-START son útiles para analizar la PI en pacientes pluripatológicos mayores, que continúa siendo elevada. Hay un cambio cualitativo y mayor capacidad de detectar PI con los nuevos criterios (2015).

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Inappropriate Prescribing.
Pluripathological patients.
STOPP-START Criteria.
Elderly.

Inappropriate prescribing, chronic and on demand, in pluripathological patients aged ≥ 65 according to STOPP-START criteria

Abstract:

The pluripathological chronic patients, small percentage of the population, consume a high percentage of health resources and its total expenditure, influencing their poly-medication and the problems associated with it.

Objective: To analyze the proportion, characteristics and association with other socio-demographic and clinical variables of the Inappropriate Prescription (IP) in pluripathological patients aged ≥ 65 in a Primary Health Care Centre, using the STOPP-START criteria and the correct prescription of Proton-Pump Inhibitors (PPIs) guidelines.

Methods: Transversal study of chronic and on demand medication (considering STOPP-START criteria and PPIs guidelines), of the patients of one Primary Health Care Centre included in an institutional program for pluripathological patients (according to a predictive complexity index based on the Kaiser's Pyramid), adding new patients meeting "Ollero criteria" and ≥ 1 hospital admission during the previous year. Complementary variables were sociodemographic (gender, age), clinical (Charlson comorbidity Index, number/characteristics of the drugs), and functional (Barthel Index) ones.

Results: The 85% of the patients (with >4 usual drugs) had ≥ 1 STOPP or START criteria (2015 version), and 29.1% IP considering PPIs. The most frequent STOPP criterion were aldosterone antagonists with other drugs that raise potassium level (11.5%), NSAIDs in heart failure (10.6%), and the use of ≥ 2 antimuscarinic/anticholinergics (8.7%). Moreover, the START pneumococcal (37.3% of 67) and influenza (23.9%) vaccination. With 2009 criteria, the most common STOPP were NSAIDs in heart failure and benzodiazepines (both 17.2% of 64) and duplicities (7.8%), and the START non-prescribing statins (26% of 23). Having a STOPP criterion was associated with lower score in the Barthel, and with the total number of medications (both $p=0.02$).

Conclusions: STOPP-START criteria are useful to analyze the IP in elderly pluripathological patients, which remains high. There is a qualitative change and higher capacity detecting IP with the new criteria (2015).

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Preskripzio desegokia.
Paziente pluripatologikoak.
STOPP-START irizpideak.
Adinekoak.

STOPP-START irizpideen araberako preskripzio desegokia, kronikoa eta behararren araberakoa, 65 edo gehiago urteko paziente pluripatologikoengan

Laburpena:

Paziente pluripatologikoek, populazio osoaren portzentaje txikia adierazten badute ere, osasun baliabideen eta horretara zuzendutako aurrekontuaren zati garrantzitsu bat kontsumitu egiten dute, polimedikazioa eta horrek dakartzan arazo ondozioz.

Helburua: STOPP-START irizpideak (2009 eta 2015eko betzioak) eta protoi-ponparen inhibitzaileen (PPI) preskripzio egokiaren gidak erabiliz, preskripzio desegokiaren (PD) proportzioa, ezaugarriak eta bestelako aldagai soziodemografiko eta klinikoen erlazio posibleak aztertzea, osasun-zentro bateko 65 urte edo gehiago duten paziente pluripatologikoengan.

Material eta metodoak: Pluripatologikoen programan sartuta dauden osasun-zentro bateko pazienteen beharren araberako eta preskripzio kroniko desegokiari buruzko zeharkako ikerketa. Horretarako, Kayserren piramidean oinarritutako konplexutasun indize iragarlea kontuan hartu zen, eta Olleroen irizpideak betetzen ziren, edota azken urtean gutxienez ospitaleratze 1 izan duten paziente berriak gehituz egin zen. Aldagai osagarri

soziodemografiko (generoa, adina), kliniko (Charlson komorbiditate indizea, medikamentuen zenbakia/ezaugarriak) eta funtzionalak (Barthel indizea) kontsideratu ziren baita ere.

Emaitzak: Pazienteen %85ek (4 ohiko farmakorekin edo gehiago) STOPP-START irizpide ≥ 1 izan zuen (2015eko bertsioa) eta PD, PPI kontuan hartuta, %29.1ekoa izan zen. Prebalentzia handiko STOPP irizpideak, aldosteronaren antagonistak potasioaren maila handitzen duten beste farmako batzuekin (104ko %11.5), AIEEak bikotz- gutxiegitasunean (%10.6) eta 2 antimuskariniko/antikolinergiko edo gehiago (%8.7). Gainera, START irizpidea, pneumokokoaren (67ko %37.3) edo gripearen (%23.9) kontrako txertoaren eza. 2009ko irizpideak erabiliz, STOPP arruntenak, AIEEak bihotz-gutxiegitasunean eta bentzodiazepinak (biak, 64ko %17.2) eta bikoiztasunak (%7.8); eta START estatinen eza (23ko %26). STOPP irizpide bat izatea Barthelen puntuazio okerrago eta medikamentuen zenbaki totalarekin erlazionatu zen (biak $p=0.02$).

Ondorioak: STOPP-START irizpideak erabilgarriak dira adineko paziente pluripatologikoenganeko PD aztertzeko, altua izaten jarraitzen duena. Irizpide berriekin (2015), al-daketa kualitatiboa eta PD detektatzeko gaitasun handiagoa ikusi da.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

Al igual que en la mayoría de Países y regiones, en Euskadi se está dando un progresivo envejecimiento demográfico suponiendo, actualmente, un 21% del total la población >65 años¹⁻³. Esta población, cada vez más envejecida, provoca un aumento paralelo de la comorbilidad, término acuñado por el epidemiólogo Feinstein (1970) refiriéndose a la coexistencia de dos o más patologías médicas que pueden o no estar relacionadas⁴. Las personas entre 65 y 74 años presentan una media de 2,8 problemas o enfermedades crónicas relevantes, elevándose a 3,2 para las personas mayores de 75 años⁵.

Se define como paciente pluripatológico el que además de presentar dos o más patologías relevantes (comorbilidad), tiene una mayor predisposición para padecer eventos clínicos adversos y mayor consumo de recursos sociosanitarios, y que suele asociar una pérdida funcional, en mayor o menor grado⁵⁻⁹. En atención primaria, hasta el 40% de los pacientes pluripatológicos (1,4% de la población general y 5% de aquéllos de 65 o más años de edad), presentan tres o más enfermedades crónicas, un 94% está polimedicado y el 34% presenta un índice de Barthel (escala para la valoración funcional de actividades básicas de la vida diaria, ABVD) menor de 60 (dependencia moderada o severa)¹⁰.

En el paciente mayor medicado en general y en el polimedicado en particular, es fundamental realizar una revisión periódica estructurada de la medicación para optimizarla y reducir los problemas asociados a la misma¹¹⁻¹³. La receta electrónica, sistemas personalizados de dispensación e historia clínica electrónica compartida, ayudan a mejorar la prescripción de medicamentos^{6, 7, 11, 12}. Sin embargo, a día de hoy, las reacciones adversas a medicamentos (RAM) suponen un elevado gasto sanitario, incluyendo hospitalizaciones, cirugía, pérdida de productividad, etc.^{8,9}. De hecho, se estima que las RAM son la causa del 4,9% de los ingresos hospitalarios y que más de la mitad de éstas son prevenibles¹⁰. Por todo ello, es fundamental considerar la prescripción inadecuada (PI)^{6,8}.

Se considera PI aquella prescripción en la que el riesgo de sufrir una RAM es superior al beneficio clínico, especialmente cuando hay alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces; también incluye el uso de fármacos con mayor frecuencia o duración a la indicada, uso de fármacos con gran riesgo de interacciones medicamento-medicamento, medicamento-enfermedad, o fármacos duplicados o de la misma clase^{6, 9, 14}. Su prevalencia oscila entre un 11 y un 65%, dependiendo de la población estudiada, lo cual pone de manifiesto la gran magnitud del problema y, por tanto, supone un importante problema de salud pública que conlleva un aumento de la morbimortalidad y del gasto sanitario^{9, 10, 14}. Para la detección de la PI se han desarrollado distintas herramientas, entre las que destacan los criterios STOPP-START (Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert Doctors to the Right Treatment)^{6, 15}, los criterios de Beers¹⁶⁻¹⁷, y otras menos empleadas como la IPET (Improved Prescribing in Elderly Tool)¹⁸, o los MAI (Medication Appropriateness Index)¹⁹.

Los criterios Beers, de amplio uso en EE. UU., tienen una serie de desventajas: inicialmente solo valoraban los fármacos a evitar sin tener en cuenta el diagnóstico⁹, aunque posteriormente han considerado aquellos fármacos inapropiados para determinadas patologías, hasta el 50% de los fármacos incluidos no se usaban en Europa, éstos se presentaban de manera desordenada, y no incluían interacciones farmacológicas, duplicidad o PI por omisión^{12, 14}.

Los criterios STOPP-START fueron desarrollados por la Sociedad de Medicina Geriátrica de la Unión Europea (EUGMS). Estos criterios, creados en nuestro entorno, son más fáciles de utilizar por la estructuración de acuerdo a sistemas fisiológicos, además de recoger los errores más frecuentes de prescripción y omisión de tratamiento. También diversos estudios comparativos entre los criterios Beers y los STOPP-START dan a estos últimos una mayor capacidad en la detección de PI²⁰. Los

criterios se dividen en 2 grupos, los STOPP (fármacos que se consideran inadecuados de acuerdo a las condiciones clínicas), y los START (fármacos recomendados a prescribir según diferentes situaciones clínicas). Cada criterio STOPP se acompaña de una explicación de por qué es inadecuado^{6,9-12,15}. Estos criterios han sido validados en diversos países europeos, incluyendo España^{6,7,15}. Su primera versión, publicada en 2008, y con validación española en 2009⁶, fue actualizada por sus autores y un grupo de expertos internacionales en 2014 y traducida al castellano en 2015¹⁵. La aplicación de los criterios STOPP-START puede tener importantes implicaciones fármaco-económicas, ya que los gastos que se producen consecuencia de la morbilidad asociada a la PI y a las RAM pueden reducirse de una forma considerable al aplicarlos^{9,21}, aunque hay que considerar para ello la adherencia de los profesionales a las recomendaciones propuestas, que no parece ser muy elevada, tal y como se muestra en algún estudio realizado en la que sólo se consiguió una adherencia del 56,8%².

Entre los fármacos más ampliamente utilizados que en muchas ocasiones se emplean de una forma inadecuada, destacan los inhibidores de la bomba de protones (IBP)²². De hecho, estos fármacos se sitúan entre los que más gasto suponen al Sistema Nacional de Salud a nivel extrahospitalario y, en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAVP) su consumo se ha triplicado en los últimos años^{22,23}.

Aunque en los últimos años se ha valorado extensamente la PI en pacientes geriátricos según los criterios STOPP-START, son pocos los estudios que han valorado su aplicación en grupos de pacientes concretos, tales como los pacientes pluripatológicos. Así, y teniendo en cuenta todo lo expuesto, el objetivo del estudio fue valorar la proporción, características y asociación con otras variables sociodemográficas y clínicas, de la PI en pacientes pluripatológicos ≥ 65 años de un centro de salud, incluidos en el estudio FUNCIPLUR (de evaluación del cambio de funcionalidad en pacientes pluripatológicos), empleando los criterios STOPP-START y guías de correcta prescripción de IBP.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal, basado en datos de la valoración basal del estudio FUNCIPLUR (de valoración y seguimiento de la funcionalidad en pacientes pluripatológicos) en uno de los centros participantes (Centro de Salud de San Ignacio, Bizkaia). Los pacientes fueron valorados entre los meses de mayo y septiembre de 2016. La figura 1 muestra el diseño del estudio.

Sujetos de estudio. Se consideró la medicación del total de 86 pacientes pluripatológicos ≥ 65 años del Centro de Salud de San Ignacio incluidos en el estudio FUNCIPLUR. Los participantes fueron incluidos en el estudio por 2 vías: bien por estar ya incluidos en el programa de atención al paciente pluripatológico de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Bilbao-Basurto, basado en la estratificación de pacientes en función de un índice predictivo de complejidad, o bien como nuevos pacientes si-

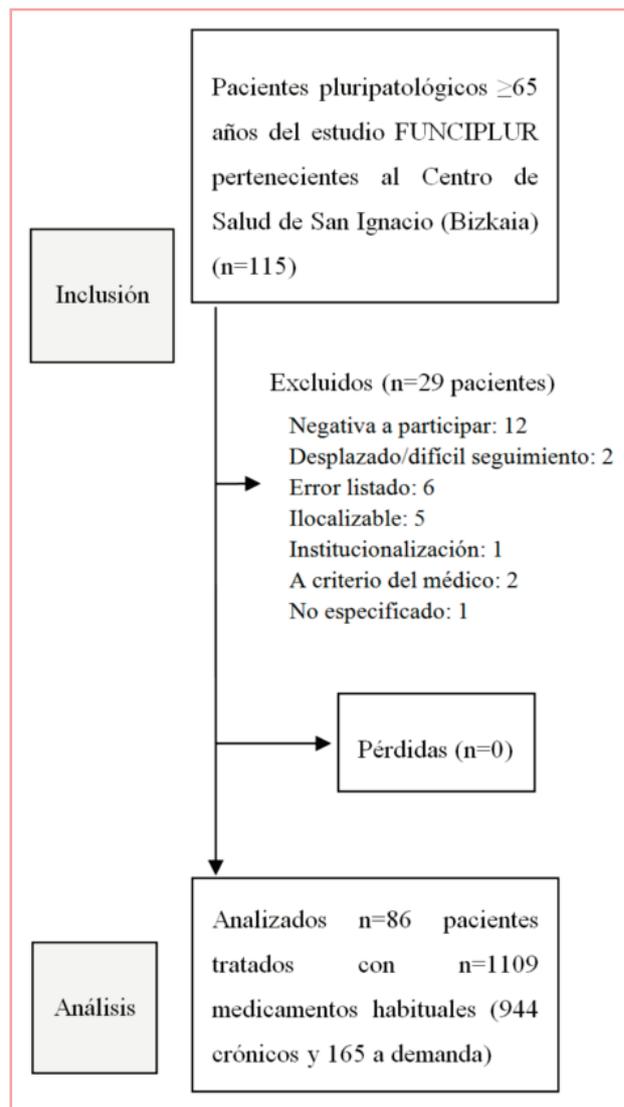


Figura 1. Esquema del diseño de estudio y flujo de sujetos.

guiendo los "criterios de Ollero"⁷, tanto por los médicos de atención primaria como del servicio de Medicina Interna (al alta de ingresos hospitalarios), que tuvieran al menos un ingreso hospitalario el año previo. Se excluyeron pacientes institucionalizados en residencias atendidos por personal ajeno al Servicio Vasco de Salud-Osakidetza, aquéllos al final de la vida (fallecimiento estimado en < 6 meses), en diálisis o trasplantados, o cuando, a criterio de su médico, se estimaba no pertinente incluirlos por otro motivo que especificaban.

Todos los pacientes del estudio recibieron a su incorporación una hoja de información al paciente (HIP) y firmaron un consentimiento informado (CI). El estudio contaba con la aprobación del Comité de Ética de Euskadi (CEIC-E) con fecha 24 de junio de 2016, PI2016082.

En la valoración de la PI se emplearon, tanto los criterios STOPP-START publicados en la actualización de 2015¹⁵, como los publicados en 2009⁶. Ambas versiones se utilizaron con el objetivo de poder realizar un análisis comparativo entre ambas herramientas, así como con estudios realizados previamente. Mientras que la versión de 2009 contempla 65 criterios STOPP y 22 START,

Tabla I
Características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes, diferenciado por género

	Total (n=86)	Mujeres (n=45)	Varones (n=41)	p ^a
Edad (años), mediana (RIC)	83 (77-87)	84 (80-89)	80 (72,5-85,5)	0,024
Índice de Charlson, mediana (RIC)	2 (2-3)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,005
Índice de Barthel, mediana (RIC)	95 (80-100)	90 (77,5-100)	100 (90-100)	0,036
N.º medicamentos crónicos/demanda, mediana (RIC)	12,5 (10-15)	14 (10,5-16,5)	11 (9-15)	0,055

^aU de Mann Whitney

la actualización de 2015 considera 81 criterios STOPP y 34 START.

Variables de estudio. Para evaluar la PI, como variable principal, se consideraron las siguientes:

- Existencia de un criterio STOPP o START para cada medicación.
- Existencia de al menos un criterio STOPP o START por persona.
- PI para los IBP existentes, tomándose como referencia los criterios de Osakidetza²³, donde se indica que el omeprazol es el fármaco más prescrito de ellos.

Otras variables analizadas en el estudio fueron variables sociodemográficas (edad a la fecha de valoración, y género), variables clínicas (comorbilidad —índice de Charlson abreviado²⁴, que considera ausencia de comorbilidad (0-1 puntos), baja (2 puntos) y alta comorbilidad (≥3 puntos), y su utilidad pronóstica es similar a corto plazo a la versión original—; medicación crónica o a demanda, considerando el número de fármacos por persona; la existencia o no de polifarmacia —>4 fármacos—; y su descripción de acuerdo a la clasificación Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de la Organización Mundial de la Salud²⁵, y variables de funcionalidad en Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) (índice de Barthel)²⁶.

Análisis de datos. Las variables descriptivas se analizaron con medidas de centralización y dispersión (cuantitativas), y porcentajes (cualitativas). Para analizar la asociación entre variables se utilizó el test estadístico “Chi cuadrado” para las variables categóricas, “test t de Student” para las cuantitativas, y “Mann-Whitney” si éstas eran ordinales o no seguían la distribución normal. Inferencia estadística a la población de referencia en las variables descriptivas más relevantes, como las proporciones de PI.

Además, se realizó un análisis de regresión logística binaria por método “enter”, considerando como variable dependiente la existencia o no de algún criterio STOPP para cada paciente, y como independientes la edad, sexo, puntuación del índice de Barthel, índice de Charlson, número total de medicamentos habituales (crónicos y a demanda).

Para la descarga, tratamiento y análisis de variables y datos se empleó el programa estadístico IBM SPSS v. 23, considerándose significación estadística si $p < 0,05$.

Resultados

Variables sociodemográficas y clínicas. De los 86 pacientes en los que se llevó a cabo el estudio, el 52,3% (n=45) eran mujeres y el 47,7% (n=41) varones. La mediana de edad fue de 83 años (recorrido intercuartílico, RIC, 77–87 años), siendo significativamente superior en mujeres (84 años, RIC 80–89) que en hombres (80 años, RIC 72,5–85,5), ($p=0,011$).

La tabla I recoge la descripción global y según género de las variables sociodemográficas y clínicas basales. Las mujeres, además de una edad mayor, mostraron una puntuación significativamente mejor en el índice de Charlson, y peor puntuación en el índice de Barthel, en comparación con los hombres; tomaban también más medicaciones habituales, aunque no se encontró diferencia significativa en este caso ($p=0,055$). En conjunto el resultado del índice de Charlson codificado fue de un 23,3% (n=20) de sujetos sin comorbilidad según este índice (0-1 puntos), 37,2% (32) baja comorbilidad (2 puntos), y 39,5% (34) alta comorbilidad (>2 puntos). Por otra parte, el resultado del índice de Barthel codificado fue un 47,7% (41) independiente (100 puntos), 43% (37) dependencia leve (60-95 puntos), 5,8% (5) dependencia moderada (40-55 puntos) y 3,5% (3) dependencia grave (20-35 puntos). Todos los pacientes estudiados (100%) tenían polifarmacia (>4 fármacos habituales).

Considerando las variables sociodemográficas y clínicas diferenciando dos grupos de edad según el percentil 50 (P50 =83 años) (tabla II), sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el índice de Barthel, observándose peor resultado en el grupo de mayor edad (mediana 100, RIC 90-100, para ≤83 años vs 90, RIC 76,2-100, para >83 años, $p=0,003$).

Medicación. La mediana de medicamentos habituales consumidos en global por los pacientes incluidos en el estudio fue de 12,5 (RIC 10-15), con un mínimo de 5 y un máximo de 24. Si consideramos los medicamentos crónicos, la mediana fue de 11 (RIC 9-13,2) y, para los medicamentos a demanda de 1,5 (RIC 1-3).

Tabla II
Características sociodemográficas y clínicas basales de los pacientes, diferenciado por percentil 50 de la edad (83 años)

	Total (n=86)	≤83 años (n=46)	>83 años (n=40)	p ^a
Género: mujeres, n (%)	45 (52,3%)	21 (46,7%)	24 (53,3%)	0,184
Género: varones, n (%)	41 (47,7%)	25 (61%)	16 (39%)	0,184
Índice de Charlson, mediana (RIC)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (1,25-3)	0,886
Índice de Barthel, mediana (RIC)	95 (80-100)	100 (90-100)	90 (76,2-100)	0,003
N.º medicamentos crónicos/demanda, mediana (RIC)	12,5 (10-15)	13 (10-16)	12 (9,25-15)	0,523

^aU de Mann Whitney para variables cuantitativas, y Chi-cuadrado para cualitativas (género)

En la tabla III se muestra la distribución de fármacos según la Clasificación ATC, diferenciando la medicación crónica de aquella prescrita a demanda. Los fármacos más prescritos fueron los del aparato cardiovascular (30% del total), destacando dentro de ellos los diuréticos (29,4%) e hipolipemiantes (20,7%), seguidos de aquellos que actúan a nivel del sistema nervioso (21,7%), siendo de éstos los más frecuentemente prescritos los analgésicos (57,3%), psicolépticos (18,7%) y psicoanalépticos (14,1%). En tercer lugar, fármacos del aparato digestivo (17,3%), como antiácidos (40,1%) y antidiabéticos (37%). Seguidamente, se encontraban los fármacos que actúan en el aparato respiratorio (11,7%).

Dentro de la medicación de prescripción crónica destacaron como más prescritos los fármacos del aparato cardiovascular (33,8%), digestivo (19,5%), sistema nervioso (14,9%) y de la sangre y órganos hematopoyéticos (11,6%); siendo los más frecuentes de estos últimos los antitrombóticos (74,5%). En cuanto a la medicación prescrita a demanda, los más comunes fueron los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (60,6%), destacando de ellos los analgésicos (88%), seguido del sistema respiratorio (13,3%), dermatológicos (10,9%) y, del aparato cardiovascular (8,5%).

Prescripción inadecuada según los criterios STOPP-START. Para la evaluación de la medicación y detección de la PI, tal y como se ha mencionado anteriormente, se emplearon, tanto los criterios STOPP-START publicados en la actualización de 2015¹⁵, como los publicados en 2009⁶. La principal diferencia entre ambas versiones radica, fundamentalmente, en la nomenclatura y codificación de los criterios incluidos. De este modo, en la actualización de 2015, 6 criterios STOPP y 3 START recogidos en la versión de 2009 son retirados, y aparecen 39 nuevos criterios STOPP y 16 START.

La PI se analizó, en primer lugar, considerando los criterios STOPP-START de la versión actualizada publicada en 2015. Atendiendo a estos criterios, un 77% de los pacientes (n=66, IC95% 67-86%) presentaron, al menos, un criterio STOPP; un 50% (n=43, IC95% 39-61%) al menos un START; y algún criterio STOPP o

START aparecía en el 85% (n=73, IC95% 77-93%) de las personas incluidas en el estudio.

Tal y como se muestra en la tabla IV, considerando los criterios de la versión de 2015, en total se detectaron 104 criterios STOPP. Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en un criterio STOPP fueron los antagonistas de la aldosterona cuando se combinan con fármacos que puedan incrementar el nivel de potasio (11,5% del total de STOPP); seguidos de AINE en pacientes con hipertensión grave o insuficiencia cardiaca grave (10,6%); fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos combinando 2 o más (8,7%); y, en cuarto lugar, fármacos prescritos sin indicación basada en la evidencia clínica (7,7%).

Por otro lado, se detectaron 67 criterios START, siendo los más frecuentes la falta de vacunación en situaciones en las que está indicada, con falta de vacunación antineumocócica cada 5 años (37,3% del total de START) y la vacunación antigripal (23,9%), como más frecuentes. A estos criterios START de PI, le siguieron la falta de prescripción de estatinas cuando están indicadas (8,9%), y el no uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes con enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica bien documentada y que estén en ritmo sinusal (6%).

Teniendo en cuenta el total de criterios STOPP encontrados, la tasa de PI se cifraría en un 9% respecto al total de fármacos prescritos (1109).

A continuación, se realizó el análisis de la medicación considerando los criterios STOPP-START de la versión publicada en 2009. Atendiendo a estos criterios, se encontró que un 51% de los pacientes presentaba al menos un criterio STOPP (n=44, IC95%, 41-62%); un 23% al menos un START (n=20, IC95%, 16-33%) y, en un 63% de los pacientes, estaba presente un criterio STOPP o uno START (n=54, IC95% 52-72%).

Tal y como se muestra en la tabla V, atendiendo a los criterios STOPP-START de la versión 2009, en total, se detectaron 64 criterios STOPP. En este caso, entre los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en un criterio STOPP se encontraban los AINEs utilizados en insuficiencia cardiaca y las benzodiacepinas

Tabla III
Clasificación de la medicación prescrita de acuerdo a la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC)

Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC)		Global (%)	Crónica	A demanda
A	Aparato digestivo y metabolismo	192 (17,3%)	184	8
A02	Fármacos para alteraciones de la acidez	77	75	2
A03	Para alteraciones digestivas	8	6	2
A06	Laxantes	14	11	3
A07	Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales	1	1	-
A10	Antidiabéticos	71	70	1
A11	Vitaminas	15	15	-
A12	Suplementos minerales	6	6	-
B	Sangre y órganos hematopoyéticos	110 (9,9%)	110	0
B01	Antitrombóticos	82	82	-
B03	Antianémicos	28	28	-
C	Aparato cardiovascular	333 (30%)	319	14
C01	Terapia cardiaca	34	23	11
C02	Antihipertensivos	4	4	-
C03	Diuréticos	98	95	3
C04	Vasodilatadores periféricos	3	3	-
C05	Vasoprotectores	4	4	-
C07	Beta-bloqueantes adrenérgicos	39	39	-
C08	Calcio antagonistas	32	32	-
C09	Fármacos activos sobre el sistema renina angiotensina	50	50	-
C10	Modificadores de lípidos	69	69	-
D	Dermatológicos	27 (2,5%)	9	18
D01	Antifúngicos dermatológicos	14	6	8
D05	Antipsoriásicos	3	1	2
D07	Corticoides tópicos	9	1	8
D08	Desinfectantes	1	1	-
G	Terapia genitourinaria	16 (1,4%)	16	0
G04	Preparados urológicos	16	16	-
H	Terapia hormonal	17 (1,5%)	16	1
H02	Corticosteroides sistémicos	7	6	1
H03	Hormonas tiroideas	8	8	-
H04	Hormonas pancreáticas	2	2	-
L	Terapia antineoplásica/agentes inmunomoduladores	1 (0,1%)	1	0
L01	Antineoplásicos	1	1	-
M	Sistema musculoesquelético	32 (2,9%)	31	1
M01	Antiinflamatorios, antirreumáticos	3	3	-
M02	Preparados tópicos para dolores musculares y articulares	1	1	-
M04	Antigotosos	24	23	1
M05	Bisfosfonatos/ Ranelato de estroncio	4	4	-
N	Sistema nervioso	241 (21,7%)	141	100
N01	Anestésicos	8	2	6
N02	Analgésicos	138	50	88
N03	Antiepilépticos	5	5	-
N04	Antiparkinsonianos	6	6	-
N05	Psicolépticos	45	40	5
N06	Psicoanalépticos	34	34	-
N07	Otros: antivertiginosos/ deshab. tabáquica/ alcohólica	5	4	1
R	Sistema respiratorio	130 (11,7%)	108	22
R01	Preparados nasales	5	1	4
R03	Antiobstructivos (Asma y EPOC)	115	101	14
R06	Antihistamínicos uso sistémico	10	6	4
S	Órganos de los sentidos	5 (0,5%)	4	1
S01	Oftalmológicos	5	4	1
V	Varios	5 (0,5)	5	0
	TOTAL	1109	944	165

Tabla IV
Prescripción inadecuada según los criterios STOPP y START (versión 2015)

Código	Criterios STOPP	n	%
B12	Antagonistas de la aldosterona junto a otros fármacos que puedan aumentar los niveles de potasio sin control del potasio	12	11.5
H2	AINE con hipertensión grave o insuficiencia cardiaca grave	11	10.6
N	Uso de dos o más fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos	9	8.7
A1	Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica	8	7.7
D5	Benzodiacepinas durante ≥ 4 semanas	6	5.8
A3	Duplicación de fármacos de la misma clase	5	4.8
K1	Benzodiacepinas en pacientes con riesgo elevado de caídas	5	4.8
K3	Vasodilatadores en pacientes con riesgo elevado de caídas	4	3.8
B1	Digoxina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva con función sistólica conservada	3	2.9
E4	AINE con TFG < 50ml/min/1,73m ²	3	2.9
F3	Fármacos que causen estreñimiento en pacientes con estreñimiento crónico	3	2.9
G4	Betabloqueantes no cardioselectivos con antecedentes de asma que precisa tratamiento	3	2.9
L1	Uso de opioides potentes orales o transdérmicos como tratamiento de primera línea del dolor leve	3	2.9
D1	Antidepresivos tricíclicos en presencia de demencia glaucoma de ángulo estrecho, trastornos en la conducción cardiaca, prostatismo o antecedentes de retención urinaria	3	2.9
B9	Diuréticos de asa para el tratamiento de la hipertensión si hay incontinencia urinaria	2	1.9
C5	AAS combinada con antagonistas de la vitamina K, inhibidor de la trombina o del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica	2	1.9
G3	Benzodiacepinas en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica	2	1.9
H4	Corticoesteroides como monoterapia para la artritis reumatoide	2	1.9
H6	AINE o colchicina a largo plazo sin contraindicación para los inhibidores de la xantina-oxidada	2	1.9
L2	Uso de opioides pautados sin asociar laxantes	2	1.9
B2	Verapamilo o diltiazem en grados III o IV de la NYHA	1	1
B3	Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem	1	1
B10	Antihipertensivos de acción central, salvo que exista intolerancia clara o falta de eficacia de otras clases de antihipertensivos	1	1
C3	AAS, clopidogrel, dipiridamol, antagonistas de la vitamina K, inhibidores directos de la trombina, o inhibidores del factor Xa si hay riesgo significativo de sangrado.	1	1
C6	Antiagregantes combinados con antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o periférica estables	1	1
C7	Ticlopidina en cualquier circunstancia	1	1
D7	Neurolépticos en pacientes dementes con trastornos de la conducta, salvo graves	1	1
D8	Anticolinérgicos en pacientes con delirium o demencia	1	1
D9	Neurolépticos en pacientes con síntomas de comportamiento y psicológicos de la demencia, salvo que estos sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos	1	1
G2	Corticoesteroides sistémicos en lugar de corticoides inhalados en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC moderada-grave	1	1
H5	AINE con corticoides sin IBP	1	1
I1	Fármacos antimuscarínicos en pacientes con demencia, deterioro cognitivo, glaucoma de ángulo estrecho o prostatismo crónico	1	1
I2	Bloqueantes alfa1 adrenérgico selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope miccional	1	1
K4	Hipnóticos en pacientes con riesgo elevado de caídas	1	1
TOTAL		104	100

Tabla IV (sigue de la tabla anterior)
Prescripción inadecuada según los criterios STOPP y START (versión 2015)

Código	Criterios START	n	%
I2	Vacuna antineumocócica cada 5 años	25	37.3
I1	Vacuna contra la gripe estacional	16	23.9
A5	Estatinas con antecedentes de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica en paciente < de 85 años y sin estar en situación del final de la vida	6	8.9
A3	Antiagregantes en antecedentes conocidos de enfermedad vascular coronaria o arterial periférica	4	6
E3	Suplementos o vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida	3	4.5
A1	Antagonistas de la vitamina K, Inhibidores directos de la trombina o inhibidores del factor Xa en FA conocida	2	3
A6	IECA en insuficiencia cardíaca sistólica y/o cardiopatía isquémica bien documentada	2	3
A7	Beta-bloqueantes en angina crónica estable	2	3
E5	Suplementos de vitamina D en pacientes que no salen de casa, sufren caídas o tienen osteopenia	2	3
A4	Antihipertensivos cuando la presión arterial sea habitualmente superior a 160/90	1	1.5
B1	Agonista beta2 o antimuscarínico inhalado en asma o EPOC leve- moderada	1	1.5
C6	Antagonista dopaminérgico en síndrome de las piernas inquietas una vez descartadas otras posibles etiologías	1	1.5
D2	Suplementos de fibra en diverticulosis con antecedentes de estreñimiento	1	1.5
E2	Bifosfonatos o vitamina D en pacientes con corticoesteroides a largo plazo	1	1.5
TOTAL		67	100

(ambas 17,2% del total de STOPP), y duplicidades (7,8%). Se detectaron 23 criterios START, encontrándose como más prevalente la falta de prescripción de estatinas cuando están indicadas (26,1% del total de START), seguido del uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes con enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica bien documentada (17,4%) y la falta de prescripción de suplementos de calcio y vitamina D (13%). Teniendo en cuenta todos estos criterios detectados, según la versión de criterios STOPP-START del 2009, la tasa de PI de criterios STOPP respecto al total de fármacos prescritos supondría el 5,8%.

Posteriormente, se analizó la asociación entre la presencia de PI, considerando tener un criterio STOPP (según versión 2015), con las variables sociodemográficas y clínicas basales. De todas las variables analizadas, sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la existencia de un criterio STOPP y una peor puntuación en el índice de Barthel ($p=0,029$) (tabla VI).

Finalmente, se realizó un análisis multivariante (regresión logística por método "enter") para valorar la asociación conjunta de las variables independientes (género, edad, índice de Charlson, índice de Barthel y número de medicamentos habituales) con la variable dependiente (existencia o no de un criterio STOPP). La prueba omnibus indicaba una explicación significativa

con el modelo del 20-28% ($p=0,002$). Solo se obtenía una Odds ratio (OR) estadísticamente significativa considerando el número total de medicamentos total, OR 1,33 ($p=0,02$).

Prescripción inadecuada de IBP. En cuanto a PI considerando los IBP, en un 29,1% de los pacientes estudiados estaría indicado retirarlos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en función del género y de la edad. Así, estaría indicado retirarlos en un 17,8% de las mujeres vs 41,5% de los varones ($p=0,007$); y en un 34,8% de los menores de 83 años vs a un 22,5% de aquellos mayores de 83 años ($p=0,345$).

Discusión

El presente estudio indica que la PI en los pacientes pluripatológicos ≥ 65 años es de gran relevancia por su prevalencia (85% de los pacientes presentan al menos un criterio STOPP o START) e implicaciones. No se aprecia una relación significativa entre las variables sociodemográficas estudiadas y la existencia de PI, aunque sí de tener un criterio STOPP con ciertas condiciones clínicas como una peor funcionalidad en cuanto a ABVD (índice de Barthel) en el análisis bivariado, y mayor número total de medicamentos en la regresión logística. Por otra parte, en cuanto a la PI de IBPs, se detecta también un importante porcentaje (29,1%) en la muestra de estudio.

Tabla V
Prescripción inadecuada según los criterios STOPP y START (versión 2009)

Código	Criterios STOPP	n	%
E3	AINE con insuficiencia cardíaca	11	17.2
B7	Uso prolongado de benzodiazepinas de vida media larga	6	9.4
H1	Benzodiazepinas en pacientes propensos a caerse	5	7.8
J	Clase de medicamento duplicada	5	7.8
H4	Vasodilatadores que pueden causar hipotensión en pacientes con hipotensión postural permanente	4	6.2
A13	AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o antecedente oclusivo arterial	3	4.7
D2	Corticoesteroides sistémicos en lugar de corticoesteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC moderada-grave	3	4.7
I1	Uso a largo plazo de opiáceos potentes como tratamiento de primera línea en el dolor leve- moderado	3	4.7
A3	Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión	2	3.1
E6	AINE con insuficiencia renal crónica	2	3.1
E8	AINE o colchicina a largo plazo para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para el alopurinol	2	3.1
F3	Fármacos antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico	2	3.1
F5	Bloqueadores alfa en varones con incontinencia frecuente	2	3.1
H5	Opiáceos a largo plazo en aquellos pacientes con caídas recurrentes	2	3.1
I2	Opiáceos regulares durante más de dos semanas en aquellos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes	2	3.1
A4	Diuréticos tiazídicos con antecedentes de gota	1	1.6
A5	Bloqueadores beta no cardioselectivos en EPOC	1	1.6
A7	Uso de diltiazem o verapamilo en la insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA	1	1.6
A8	Antagonistas del calcio en estreñimiento crónico	1	1.6
A17	AAS, clopidogrel, dipiridamol o warfarina con una enfermedad hemorrágica concurrente	1	1.6
B3	ATC con trastornos de la conducción cardíaca	1	1.6
B5	ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio	1	1.6
B6	ATC con prostatismo o con antecedentes de retención urinaria	1	1.6
B8	Uso prolongado de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo	1	1.6
F2	Fármacos antimuscarínicos vesicales con glaucoma crónico	1	1.6
TOTAL		64	100
Código	Criterios START	n	%
A5	Estatinas con antecedentes bien documentados de enfermedad arterioesclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica, cuando la situación funcional sea de independencia para las ABVD y la esperanza de vida sea superior a 5 años	6	26.1
A3	AAS o clopidogrel con antecedentes bien documentados de enfermedad arteriosclerótica coronaria, cerebral o arterial periférica en pacientes en ritmo sinusal	4	17.4
E3	Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis conocida	3	13
A1	Warfarina/Acenocumarol en presencia de fibrilación auricular crónica	2	8.7
A8	Bloqueadores beta en la angina crónica estable	2	8.7
A4	Tratamiento antihipertensivo cuando la presión sistólica normalmente sea superior a 160mmHg	1	4.3
A6	IECA en insuficiencia cardíaca crónica	1	4.3
A7	IECA tras infarto agudo de miocardio	1	4.3
B1	Agonista beta2 o anticolinérgico inhalado pautado en el asma o la EPOC leve-moderada	1	4.3
D2	Suplementos de fibra en diverticulosis sistemática crónica con estreñimiento	1	4.3
E2	Bifostonatos en pacientes que reciben corticoesteroides orales a dosis de mantenimiento	1	4.3
TOTAL		23	100

Tabla VI
Asociación entre la presencia de prescripción inadecuada según un criterio STOPP con las variables sociodemográficas y clínicas basales

	Total (n=86)	Sí STOPP (n=44)	No STOPP (n=42)	p ^a
Género: mujeres, n (%)	45 (52,3%)	26 (54,8%)	19 (45,8%)	0,199
Género: varones, n (%)	41 (47,7%)	18 (54,2%)	23 (45,2%)	0,199
Edad, mediana (RIC)	83 (77-87)	83,5 (78-87)	82,5 (76-87)	0,139
Índice de Charlson, mediana (RIC)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	0,588
Índice de Barthel, mediana (RIC)	95 (80-100)	95 (80-100)	100 (96-100)	0,029
N.º medicamentos crónicos/demanda, mediana (RIC)	12,5 (10-15)	13 (11-16)	10 (7-14)	0,078

^a U de Mann Whitney para variables cuantitativas, y Chi-cuadrado para cualitativas (género)

La actualización de 2015 de los criterios detecta más PI que su predecesora (versión de 2009); 85% de personas con algún criterio STOPP o START, frente al 63% respectivamente. Y una tasa de STOPP considerando al total de 1.109 medicamentos de 9% vs 5,8%. También se aprecia una diferencia cualitativa de PI entre ambas versiones. En la versión 2015 se consideran nuevas situaciones, siendo los STOPP más prevalentes el uso de antagonistas de la aldosterona junto a otros fármacos que puedan aumentar los niveles de potasio sin control del nivel de potasio, el uso de 2 o más fármacos antimuscarínicos / anticolinérgicos y uso de medicamentos sin una indicación basada en la evidencia clínica, que antes no se tenían en cuenta. Cabe destacar que los fármacos anticolinérgicos, muy comúnmente implicados en PI, tienen gran importancia en esta población, ya que son responsables de un aumento de riesgo de accidentes y caídas, alucinaciones, delirios, desorientación etc., y no se consideraban en la versión previa. Por otro lado, aparecen algunos nuevos START que son los más prevalentes (vacunación antineumocócica y antigripal); no obstante, para la vacunación antineumocócica se considera un criterio no extendido en la mayoría de servicios Sanitarios en España, que se suele considerar como adecuada una sola dosis de esta vacuna (con ciertas excepciones) sin periodicidad quinquenal; esto provoca sobrevalorar este criterio. Entre los criterios STOPP más prevalentes continúan el uso de AINE en pacientes con hipertensión grave o insuficiencia cardiaca, el uso inadecuado de benzodiacepinas y la duplicidad de fármacos. En lo referente a los criterios START, destaca de falta de prescripción de estatinas y suplementos de calcio y vitamina D.

La elevada proporción de PI encontrada empleando los criterios STOPP-START y de IBP va pareja al potencial de modificación y repercusión clínica y económica.

Son aún escasos los estudios que han usado la versión 2015 de los criterios STOPP-START. En el estudio de G. Lucchetti²⁷, los fármacos más comúnmente implicados en la PI son las benzodiacepinas, los antihistamínicos,

cos, AINE y antipsicóticos. Por tanto, los datos que arroja este estudio son similares, en cuanto a algunos de los grupos farmacológicos implicados en PI.

Considerando autores que han empleado la versión de criterios STOPP-START de 2009 se observan resultados similares a los encontrados en este trabajo. En el estudio de Martin-Lesende et al.², el criterio STOPP más prevalente era la duplicidad de fármacos, y en cuanto al criterio START, la falta de prescripción de antiagregantes plaquetarios en diabetes mellitus con otros factores de riesgo cardiovascular. La tasa de PI respecto al total de fármacos se cifraba en un 5% en este estudio. El hallazgo más llamativo al comparar ambos estudios, que han sido llevados a cabo con bastante similitud metodológica, ha sido no haber encontrado casos de PI por uso de ácido acetil salicílico (AAS) en dosis superiores a 150 mg/día, siendo uno de los criterios STOPP detectados de mayor frecuencia en el estudio referido². Puede atribuirse esta diferencia a la mejor definición en este sentido de las guías de práctica clínica recientes, y a las estrategias locales, con participación del servicio de farmacia, para subsanar esta prescripción. Es decir, consideramos que las directrices de las últimas guías de práctica clínica en patología cardiovascular, y directrices de los servicios de salud, tienen su efecto en cuanto a modificar cierta PI en aspectos concretos.

En el estudio de Hill Taylor et al.⁹, la variación en proporción de personas con PI, que variaba entre un 21,4 y un 79%, podía deberse a la gran heterogeneidad de la población analizada. Sus resultados, en cuanto al tipo de criterios STOPP-START, son bastante similares a los del presente estudio, al igual que en el estudio de Mud et al.¹², y el de San José et al.²⁰, donde también se destaca la alta prescripción de IBP, siendo el omeprazol el fármaco más prescrito. En general, en estos estudios destacan también la elevada proporción de uso inadecuado de benzodiacepinas y la falta de prescripción de estatinas y suplementos de calcio y vitamina D cuando están indicados.

La principal limitación de este estudio es la muestra de pacientes en cuanto al tamaño y a la composición de

la misma, ya que los pacientes pertenecen a los 15 cupos médicos de un único centro de salud. Esto nos hace ser prudentes a la hora de generalizar los resultados, aunque éstos son concordantes con otros estudios realizados con poblaciones incluso de mayor heterogeneidad. Por otro lado, al tratarse de pacientes pluripatológicos, se podría haber usado otra escala o sistema de determinación de comorbilidad más completo o de mayor poder de discriminación que la escala de Charlson reducida, aunque no suponía mucho inconveniente ya que la pluripatología e inclusión en el programa específico se definía por otros criterios mencionados en el estudio. Por último, otra limitación pudo ser el recoger los datos clínicos y medicamentos de los registros electrónicos de la historia clínica, aunque esta información se obtenía contrastando los diagnósticos e información clínica y la relativa a la medicación, obteniendo más información de los propios profesionales cuando era necesario.

Se necesitan más estudios que valoren la PI en este grupo poblacional de pacientes pluripatológicos y estrategias de modificación ya que, como se menciona, aunque no muy numeroso tiene una amplia repercusión clínica y económica. También sería de interés valorar la adherencia de los profesionales a estas indicaciones de correcta prescripción en un periodo medio-largo de tiempo, así como la mejoría de calidad de vida del paciente al realizarse estas modificaciones en su tratamiento.

Conclusiones

En los pacientes pluripatológicos, al igual que en la población mayor general, existe una elevada proporción de PI considerando los criterios STOPP-START. Esta herramienta se muestra válida y útil detectando PI en este grupo de pacientes y conllevan cambios de patrones de PI a corto-medio plazo. Por otra parte, la nueva versión de criterios STOPP-START (2015) incrementa la detección de PI y cambios cualitativos en la misma.

Declaraciones de autoría

Todos los autores han participado en la concepción y diseño del estudio. ADG ha sido la principal responsable de la elaboración del protocolo, así como de la adquisición y análisis inicial de los datos, mientras que IML, TMH y LIMC han realizado el análisis global y en mayor profundidad del estudio. Todos los autores han tomado parte, en mayor o menor medida, en todas las fases del estudio y han participado en la escritura y revisión crítica del artículo, el cual han aprobado para su publicación.

Financiación

El estudio FUNCIPLUR, del cual deriva el presente estudio, cuenta con una ayuda a la investigación de la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Bilbao-Basurto, en la convocatoria de 2017.

Agradecimientos

A los investigadores del estudio FUNCIPLUR, por la disposición y facilitación para realizar este subestudio de

análisis de prescripción inadecuada, como Trabajo de Fin de Grado en Medicina de ADG. Asimismo, a todos los pacientes y familiares que han aceptado de manera desinteresada participar.

Conflictos de intereses

Ninguno de los autores declara ninguna relación ni conflicto de intereses con el objeto de este estudio.

Bibliografía

- 1 EUSTAT. Indicadores demográficos. Estadística municipal de habitantes. Proyecciones de población [consultado el 9 de mayo de 2017] Disponible en: www.eustat.eus.
- 2 Martín-Lesende I, Mendibil I, Maiz G, Gabilondo I, Aretxabaleta J, Mota A. Potentiality of STOPP/START criteria used in primary care to effectively change inappropriate prescribing in elderly patients. *Eur Geriatr Med.* 2013;4:293-98.
- 3 Beristain-Etxabe I. El envejecimiento de la población vasca y sus consecuencias económicas y sociales. Gobierno Vasco, Departamento de Hacienda y Administración Pública. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2005, 271 p.
- 4 Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis.* 1970; 23:455-68.
- 5 Castillo A, Pardo R, Gómez I, Verdejo A, Figueiras A, Clavería A. Valoración de la idoneidad de los criterios STOPP/START en el ámbito de atención primaria en España por el método RAND. *SEMERGEN - Medicina de Familia.* 2013;39:413-20.
- 6 Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:273-79.
- 7 Medina J, Camarelles F, Serra JA, Zapatero A, Fernandez MF, Fuertes A et al. Unidad de Pacientes Pluripatológicos. Estándares y Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Política Social. Centro de publicaciones. Madrid; 2009. 206 p.
- 8 CEVIME. Revisando la medicación en el anciano: ¿Qué necesito saber? Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC). Intranet Osakidetza; 2015; 23:1-10.
- 9 Hakkarainen K, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2012;7:1-9.
- 10 Hill-Taylor B, Sketris I, Hayden J, Byrne S, O'Sullivan D, Christie R. Application of the STOPP/START criteria: a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:360-72.
- 11 Villafaina Barroso A, Gavilan Moral E. Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sani-

- tario. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Volumen 35, Nº 4. Madrid 2011;114-22.
- 12 Alaba J, Arriola E, Beobide I, Calvo JJ, Muñoz J, Ume-rez G. Guía farmacoterapéutica para los pacientes geriátricos. Gobierno Vasco. Departamento de Sani-dad y Consumo. Vitoria-Gasteiz: 2012, 209 p.
 - 13 Mud F, Mud S, Rodríguez M, Ivorra M, Ferrándiz M. Detección de prescripciones potencialmente inapro-piadas en pacientes ancianos: estudio descriptivo en dos farmacias comunitarias. *Farmacéuticos Comu-nitarios* 2014;6:20-6.
 - 14 O'Mahony D, Gallagher P. Inappropriate prescribing in the older population: need new criteria. *Age and Ageing*. 2008;37:138-41.
 - 15 Delgado E, Montero B, Muñoz N, Vélez-Díaz M, Lo-zano I, Sánchez C et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geri-atr Gerontol*. 2015;50(2):89-96.
 - 16 American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Up-date Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-46.
 - 17 Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home re-sidents. *Arch Intern Med*. 1991;151:1825-32.
 - 18 Naugler CT, Brymer C, StoleePArcese ZA. Develop-ment and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7:103-7.
 - 19 Hanlon JT, Scmader KE, Samsa GP, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ et al. A method for assessing drug the-rapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045-51.
 - 20 Desnoyer A, Guignard B, Lang PO, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, Bonnabry P. Potentially inappro-priate medications in geriatrics: Which tools to de-tect them? [article in French]. *Presse Med*. 2016;45:957-70.
 - 21 San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J et al. Inappropriate prescri-bing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medi-cines, and associated factors. *BMC Geriatrics*. 2015;15:1-9.
 - 22 CEVIME. Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP): Recomendaciones de uso. Información Far-macoterapéutica de la Comarca (INFAC). Intranet Osakidetza; 2016; 24:1-8.
 - 23 CEVIME. Inhibidores de la bomba de protones, ¿se puede vivir sin ellos? Información Farmacoterapéu-tica de la Comarca (INFAC). Intranet Osakidetza; 2010; 18:1-6.
 - 24 Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med*. 1992;117:1003-9.
 - 25 Siles Gutierrez M, Avila Muñoz L, Gomez Juanes V. Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD. Instituto Nacional de la Salud, Subdirección General de Coordinación Administrativa. Madrid 2002;206 p.
 - 26 Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*. 1965;14:56-61.
 - 27 G. Lucchetti, A.L.G. Lucchetti . *Archives of Geronto-logy and Geriatrics* 68 (2017) 55-61.



Chagas: una enfermedad emergente

Oihana Aguirre-Salegui^a, Lourdes Sarría-Urigüen^b

(a) Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Leioa. Bizkaia. Euskadi. España

(b) (Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad del País VascoUPV/EHU. Leioa. Bizkaia. Euskadi. España

Recibido el 27 de junio de 2017; aceptado el 24 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Chagas.
Cardiomiopatía chagásica.

Tripanosoma cruzi.

País Vasco.

CMBD.

Resumen:

Introducción. La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, transmitida por chinches, es la enfermedad parasitaria con mayor tasa de morbi-mortalidad en América. Debido principalmente al aumento de dinámicas migratorias, la enfermedad se ha extendido a áreas no endémicas.

Objetivos. Aportar una visión actualizada de la enfermedad de Chagas en el País Vasco y analizar el consumo de recursos de este problema de salud.

Métodos. Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Los datos se han obtenido del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Se han recogido los ingresos hospitalarios de 2010 a 2015 con diagnóstico al alta de infección por *Tripanosoma cruzi* en los hospitales públicos del País Vasco. La población de estudio son 104 pacientes, del total de 140 ingresos. Las variables estudiadas son: diagnóstico principal y secundario, sexo, edad, país de nacimiento, provincia de ingreso y sección de ingreso.

Resultados. Respecto al diagnóstico, 82 no tienen afectación de órgano, 15 tienen afectación cardíaca, 5 tienen afectación de otro órgano y 2 tienen afectación cardíaca y de otro órgano. Tan solo en 10 pacientes la enfermedad de Chagas el diagnóstico principal. En 31 mujeres la sección de ingreso fue Ginecología y Obstetricia. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre sexos (85 mujeres y 19 hombres). No se existe asociación entre sexos y enfermedad de Chagas con afectación orgánica. 68 pacientes se sitúan en la franja de edad 30-49 años. Bolivia es el país de procedencia de 63 pacientes. El coste total de los ingresos es de 761.636€.

Conclusión. La enfermedad de Chagas es un problema de salud global, que está adquiriendo suficiente relevancia en nuestro medio. Por lo tanto, se deben llevar a cabo estrategias asistenciales para la detección de nuevos casos y el control y seguimiento de los casos diagnosticados.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Chagas: an emerging disease

Abstract:

Introduction. The Chagas disease or American tripanosomiasis, which is transmitted by bugs, is the parasitary disease with the higher tases of morbi-mortality in America. Due principally to the increase of the migratory dynamics, the disease has spread to non endemic areas.

Objetives. Provide an updated view of Chagas disease in the Basque Country and analyze the resource consumption of this health problem.

Methodology. An observational, descriptive and retrospective study. The data was obtained from the Minimum Basic Data Set (MBDS). There were collected the hospital admissions from 2010 to 2015 with diagnosis of infection by *Tripanosoma cruzi* in public hospitals of the Basque Country. The study population was 104 patients, out of a total of 140 admissions. The variables studied are main and secondary diagnosis, sex, age, country of birth, and province and section of hospital admission.

Results. Regarding diagnosis, 82 have no organ involvement, 15 have cardiac involvement, 5 have involvement of another organ and 2 have cardiac and other organ involvement. Only in 10 patients Chagas' disease was the main diagnosis. In 31 women the admission section was Gynecology and Obstetrics. There is a statistically significant difference between the sexes (85 women and 19 men). There is no association between sex and Chagas disease with organic involvement. 68 patients are in the age group 30-49 years. Bolivia is the country of origin of 63 patients. The total cost of income is 761,636€.

Conclusions. Chagas disease is a global health problem, which is gaining sufficient relevance in our environment. Therefore, care strategies should be carried out for the detection of new cases and the control and follow-up of diagnosed cases.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Chagas: azaleratzen ari den gaixotasuna

Laburpena:

Sarrera. Chagas-en gaixotasuna edo tripanosomiasi amerikarra, intsektu bidez transmititzen den eta morbi-mortalitate tasa altuena duen Amerikako gaixotasun parasitarioa da. Batez ere mugimendu migratorioen eraginez, gaixotasuna eremu ez endemikoetara zabaldu da.

Helburuak. Ikerlan honen helburuak Chagas-en gaixotasunaren ikuspegi gaurkotua ematea eta osasun arazo honen inguruko rekurtsoen kontsumoa aztertzea dira Euskal Autonomia Erkidegoan (EAE).

Metodologia. Ikerketaren diseinua obserbazionala, deskriptiboa eta retrospektiboa izan zen. Datuak Ospitaleetako Alten Erregistrotik (OAE) lortu ziren. 2010 eta 2015 arteko EAEko ospitaleetako ospitaleratzeak jaso ziren, Chagas-en gaixotasuna diagnostikoa zutelarik. Ikerketan 104 paziente azertu ziren, ospitaleratzeak guztira 140 izanda. Aztertutako aldagaiak honako hauek dira: lehen mailako eta bigarren mailako diagnostikoak, sexua, adina, jaioterria, ospitaleratze probintzia eta ospitaleratze sekzioa.

Emaitzak. Diagnostikoari dagokionez, 82k ez dute organo afekzioa, 15ek kardiopatia dute eta 2k kardiopatia eta beste organo baten afekzioa dute. 10 pazienteetan soilik izan zen Chagas-en gaixotasuna lehen mailako diagnostikoa. 31 emakumeen ospitaleratze sekzioa Ginekologia eta Obstetrizia izan zen. Estatistikoki esanguratsua zen ezberdintasuna aurkitu zen sexuen artean (85 emakume eta 19 gizon). Ez dago asoziaziorik sexu eta organo afekzioaren artean. 68 pazienteek 30 eta 49 arteko adina zuten. Bolivia zen 63 pazienteen jaioterria. Ospitaleratzeen koste totala 761.636 eurokoa da.

Ondorioak. Chagas-en gaixotasuna osasun arazo globala da, gure eremuan garrantzi nahikoa hartzen ari dena. Beraz, asistentzia estrategiak burutu behar dira kasu berriak detektatzeko eta dagoeneko diagnostikatutakoekin kontrola eta jarraipena egiteko.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

KEYWORDS

Chagas disease.
Chagas Cardiomyopathy.
Tripanosoma cruzi.
Basque Country.
MBDS

GILTZA HITZAK

Chagas-en gaixotasuna.
Chagasen kardiopatia.
Tripanosoma cruzi.
Euskal Autonomia Erki-
degoa.
OAE

Introducción

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana, causada por el protozoo *Tripanosoma cruzi* y transmitida por chinches en áreas rurales de América Latina y el sur de Estados Unidos, es la enfermedad parasitaria con mayor tasa de morbilidad y mortalidad en América¹. Los países con un mayor número de infectados son Argentina (1,5 millones), Brasil (1,1 millones), México (0,9 millones) y Bolivia (0,6 millones).

La identificación de *T. cruzi* como el agente etiológico y los insectos triatominos como vectores de la transmisión de la enfermedad ocurrió a principios del siglo XX, cuando Carlos Chagas (1879-1934), bacteriólogo e higienista brasileño, consciente del gran número de insectos que vivían en masa en viviendas locales y picaban a las personas durante la noche, empezó a investigar. Tras diseccionar estos insectos, encontró parásitos y los denominó *Tripanosoma cruzi* en honor a su mentor Oswaldo Cruz. En 1909 examinó una niña con síntomas inespecíficos y encontró en su muestra de sangre parásitos de morfología similar a los estudiados en su laboratorio. Además, fue el que describió detalladamente la clínica de la fase aguda de la enfermedad y relacionó la infección con algunos síntomas crónicos².

El ciclo biológico del parásito es complejo. El parásito se completa en el intestino posterior del insecto vector, transformándose en tripomastigote, la forma infectiva. Luego ésta se expulsará mediante las heces. Cuando un insecto triatomino infectado pica en la piel, al mismo tiempo defeca, y por cualquier lesión o el simple contacto con las mucosas puede entrar en la circulación sanguínea. Al entrar en el organismo, el tripomastigote es fagocitado por los macrófagos donde se transforma en amastigote. A los 5 días vuelve de nuevo a la fase de tripomastigote, se rompe la célula y se distribuye por el organismo mediante la circulación, entrando en las células de los tejidos por los que tiene mayor tropismo (tejido miocárdico y tubo digestivo), donde pasa de nuevo a fase de amastigote. Periódicamente, estos amastigotes intracelulares pasan al estadio de tripomastigotes y se liberan a la sangre, momento en el que pueden ser ingeridos por otro insecto vector e infectarlo.

La transmisión vectorial por medio de los insectos triatominos (chinches) es la ruta más frecuente de transmisión en áreas endémicas y ocurre exclusivamente en América, donde se estima que hay de 6 a 8 millones de personas infectadas^{3,4}. Hay más de 130 especies de triatominos en América y muchos de ellos pueden transmitir *T. cruzi*^{5,6}. Las viviendas pobres de adobe y las paredes de ladrillo inacabadas proveen grietas y rincones escondidos para los insectos triatominos⁷. Además, los techos de paja son un hábitat atractivo para muchas especies⁸. La mayoría de especies de triatominos domésticos se alimentan por la noche y son capaces de completar su ingesta de sangre sin despertar al huésped⁹. Los mamíferos domésticos como perros y gatos juegan un papel importante como fuentes de alimentación de sangre de triatominos y como huéspedes de *T. cruzi*¹⁰.

Aunque en los últimos años las rutas de transmisión vectorial han disminuido, la proporción de casos de Cha-

gas atribuibles a la transmisión vertical ha aumentado. Esta vía de transmisión puede ocurrir por mujeres que fueron infectadas también por vía vertical, perpetuando así la enfermedad en ausencia de vector en áreas no endémicas¹¹. La mayoría de niños infectados de forma congénita son asintomáticos o tienen signos inespecíficos. Por eso, es necesaria una prueba específica de laboratorio para detectar infección congénita¹², aunque la baja sensibilidad de los test neonatales junto con las bajas tasas de seguimiento en la infancia conducen a una subestimación de las tasas de transmisión¹³. Se ha observado una significativa correlación entre la carga parasitaria alta en embarazo y la infección por transmisión vertical, y el tratamiento de mujeres infectadas antes del embarazo ha demostrado que reduce la transmisión vertical¹⁴.

Existen, además, otras vías de transmisión por transfusión o trasplante de órgano, transmisión oral o transmisión por accidente de laboratorio, siendo estos poco relevantes en cuanto al número total de infecciones por *T. cruzi*^{15,16,17}.

Históricamente, la enfermedad ocurría predominantemente en zonas rurales de América Latina donde las malas condiciones de las viviendas y la pobreza promovían contactos frecuentes entre vectores infectados. Sin embargo, la epidemiología de esta enfermedad está cambiando debido a la migración de así como a los programas para reducir la transmisión en estas zonas endémicas¹⁸. Por consiguiente, se está produciendo un incremento considerable de casos en Europa, Canadá, Japón y Australia. En España se estima que entre 47.000 y 67.000 inmigrantes latinoamericanos son seropositivos para la infección por *T. cruzi*, la mayoría procedentes de Ecuador, Argentina, Bolivia y Perú¹⁹.

El éxito en el control del vector en gran parte del Cono Sur ha significado que en áreas endémicas de Brasil, Uruguay, Argentina, Paraguay y Bolivia se haya reducido la transmisión por vector²⁰. Por ello, la transmisión vertical representa una mayor proporción de la enfermedad, actualmente estimada en el 22 por ciento de las nuevas infecciones³.

La enfermedad de Chagas es una entidad que ha convivido con la pobreza en América Latina a lo largo de la historia y que sigue prevaleciendo. Hasta ahora ha generado escaso interés en el área de investigación y ha tenido un insuficiente impacto mediático. El escritor uruguayo Eduardo Galeano dijo: "No estalla como las bombas, ni suena como los tiros, como el hambre mata callando. Como el hambre mata a los callados: a los que viven condenados al silencio y mueren condenados al olvido (...). Elige a sus víctimas en el poverío. Las muere y lentamente, poquito a poco, va acabando con ellas. Sus víctimas no tienen derechos ni dinero para comprar los derechos que no tienen. Ni siquiera tienen el derecho de saber de qué mueren"²¹.

Por todo lo anterior, la enfermedad de Chagas ha sido clasificada por la Organización Mundial de la Salud como una de las "enfermedades olvidadas": emergencias desatendidas que provocan muertes en su mayoría evitables. Estas enfermedades se ven postergadas en las

prioridades de la salud pública porque los afectados carecen de influencia política. Por lo tanto, a pesar de afectar a millones de personas en todo el mundo, a día de hoy no existen tratamientos eficaces para combatirlos.

Respecto a la clínica, la enfermedad cursa en tres fases. La fase aguda se caracteriza por síntomas inespecíficos y leves, incluso puede ser totalmente asintomática. En muy pocos casos pueden aparecer lesiones evidentes en la puerta de entrada del parásito (chagoma y el signo de Romaña). La mortalidad en esta fase está en torno al 2-7%. Los infectados permanecerán asintomáticos durante años (fase indeterminada) y entre un 20-40% de éstos progresará a formas clínicas evidentes de la enfermedad. Además, en un porcentaje pequeño de pacientes (5-10%) se puede producir una progresión directa de la fase aguda a la crónica sintomática²⁰.

Las personas con infección crónica por *T. cruzi* son capaces de transmitir el parásito al insecto vector y también directamente a otros humanos por vía sanguínea, donación de órganos o por vía transplacentaria, incluso cuando no hay manifestaciones clínicas²³. La afectación orgánica más frecuente es la cardiomiopatía en forma de fallo cardíaco, ictus o como otros eventos tromboembólicos, siendo la muerte súbita la principal causa de muerte²⁴. En menor frecuencia puede haber afectación gastrointestinal como megaesófago o megacolon, pero no suele ocasionar un riesgo vital importante²⁵. En muy pocos casos, se observa una neuritis con parestesias o hipoestusias en extremidades.

Está indicado solicitar pruebas diagnósticas en todos los pacientes de áreas endémicas con contexto epidemiológico propicio (haber vivido en zona endémica, antecedente materno de enfermedad de Chagas, transfusión de sangre no controlada). Se considera que una persona presenta infección por *T. cruzi* cuando tiene un antecedente epidemiológico compatible y pruebas de laboratorio positivas²⁶. En la fase aguda, la detección de la infección se realiza por visualización directa del parásito mediante microscopía. En las fases indeterminada y crónica se utilizan las técnicas serológicas. Para detectar la afectación orgánica se puede hacer un electromiograma o pruebas de imagen²⁷.

El tratamiento antiparasitario está indicado en los casos de enfermedad de Chagas aguda o reactivada y para la infección crónica hasta los 18 años de edad, y se recomienda para los adultos de hasta 50 años de edad con infección crónica que todavía no tengan cardiomiopatía chagásica avanzada; aunque se debe individualizar la decisión terapéutica teniendo en cuenta factores como el cuadro clínico, la preferencia y el estado de salud general²⁸. Los dos fármacos disponibles son Benznidazol y Nifurtimox, que se llevan utilizando desde 1970.

Justificación

Tras Estados Unidos, España es el segundo país como receptor de inmigrantes de Latinoamérica, por eso, es el país europeo con el mayor número estimado de pacientes infectados por la enfermedad de Chagas. En España, el 9,5% de la población es inmigrante y el 10% de la población inmigrante es de procedencia latinoamericana

(países endémicos)²⁹. Concretamente, la CAPV acoge al 3% de la inmigración de España, siendo inmigrante el 8,9% de la población vasca. Bizkaia es la provincia vasca con mayor volumen de población de origen extranjero (48,6%), seguida de Gipuzkoa³⁰.

Por lo tanto, se considera importante el estudio de la situación de la enfermedad de Chagas en nuestra comunidad autónoma (CAPV) así como el estudio epidemiológico de la población afectada. Además, es relevante el análisis del consumo de los recursos hospitalarios en relación a este problema de salud.

Material y métodos

Para la obtención de la población a estudio, se ha consultado el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Se han estudiado todos los pacientes ingresados en el periodo 2010-2015 que fueron dados de alta con el diagnóstico de infección por *Trypanosoma cruzi* (CIE9: 086), como diagnóstico principal u otros diagnósticos. Se han analizado los ingresos hospitalarios en hospitales públicos del País Vasco.

Las variables que se han analizado son: diagnóstico principal y otros diagnósticos, sección de ingreso, territorio histórico de ingreso, sexo, edad y país de nacimiento. Respecto a la variable del diagnóstico, se han incluido: enfermedad de Chagas con afectación de corazón (CIE-9: 086.0), enfermedad de Chagas con afectación de otro órgano (CIE-9: 086.1) y enfermedad de Chagas sin afectación de órgano (CIE-9: 086.2).

El total de altas hospitalarias estudiadas es de 140. Sin embargo, la población de estudio es de 104 pacientes, puesto que 36 de las altas hospitalarias corresponden a reingresos.

El procesamiento de los datos y análisis estadístico se ha realizado con SPSS Statistics. El test estadístico utilizado es Ji-cuadrado de Pearson y prueba exacta de Fisher (en sexo y diagnóstico).

Para obtener información de los costes hospitalarios producidos en los ingresos hospitalarios estudiados se ha utilizado el sistema de información ExploGRD de Osakidetza. Los costes producidos dependen del grado de complejidad y el consumo de recursos (peso GRD).

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Resultados

1. Diagnóstico al alta

Los casos estudiados bajo el diagnóstico de infección por *Trypanosoma cruzi* (CIE-9: 086), se han dividido en tres subdiagnósticos: enfermedad de Chagas sin afectación de órgano (086.2), enfermedad de Chagas con afectación cardíaca (086.0), enfermedad de Chagas con afectación de otro órgano (086.1) y enfermedad de Chagas con afectación cardíaca y otro órgano (086.0-086.1) (Figura 1).

1.1. Diagnóstico principal al alta

Se ha analizado en qué pacientes el diagnóstico principal al alta ha sido la enfermedad de Chagas (10/104): enfermedad de Chagas con afectación cardíaca (5/104) y

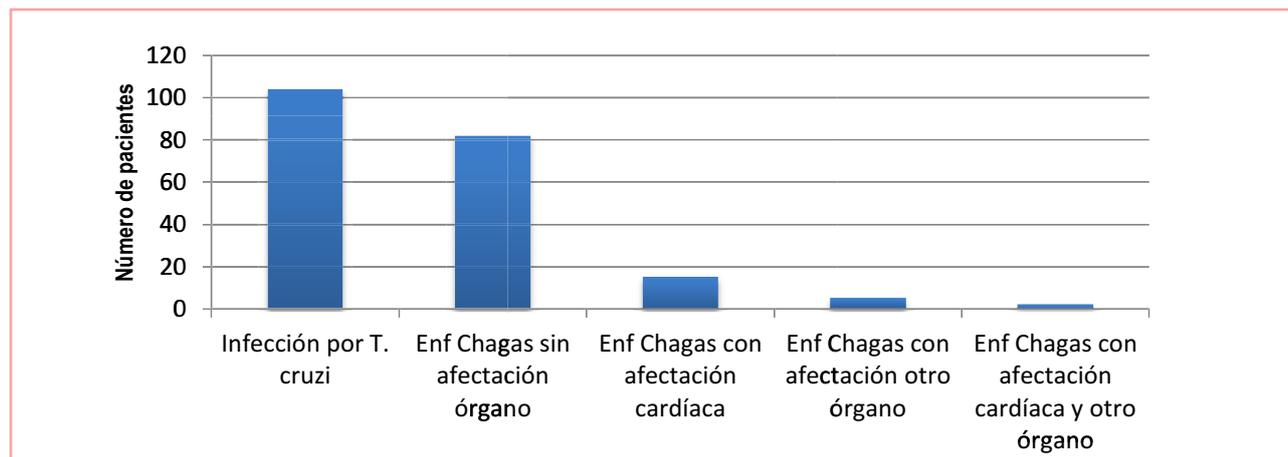


Figura 1. Distribución de los pacientes ingresados estudiados con diagnóstico de infección por *Tripanosoma cruzi* en el periodo 2010-2015 por subdiagnósticos.

enfermedad de Chagas con afectación de otro órgano (5/104). En el resto de pacientes (94/104), el diagnóstico de enfermedad de Chagas no fue el diagnóstico principal al alta.

1.2. Sección del ingreso

Se han analizado las secciones del hospital donde estos pacientes han sido dados de alta en sus ingresos.

Por un lado, los hombres ingresaron en las siguientes secciones en proporciones similares: Medicina Interna, Respiratorio, Infecciosas, Cardiología, Pediatría, Cirugía Digestiva, Otorrinolaringología, Traumatología, Reanimación y Medicina Intensiva.

Por otro lado, las mujeres ingresaron en los siguientes secciones: Ginecología y Obstetricia (31 de 85), Medicina Interna, Paciente Crónico, Medicina Intensiva, Digestivo, Respiratorio, Infecciosas, Dermatología, Hematología, Cardiología, Neonatología, Pediatría, Cirugía Digestiva, Cirugía Cardíaca, Otorrinolaringología y Traumatología.

1.3. Territorio histórico

Los pacientes con diagnóstico de infección por *Tripanosoma cruzi* analizados fueron atendidos en hospitales de las tres provincias de la CAPV: Bizkaia (Cruces, Basurto,

Galdakao-Usansolo y San Eloy), Gipuzkoa (Hospital Universitario Donostia y Mendara) y Araba/Álava (Txagorritxu y Santiago).

En Bizkaia, fueron atendidos 90 pacientes (86,5%): 78 mujeres y 12 hombres. En Gipuzkoa, se atendieron 8 pacientes (7,7%): 5 mujeres y 3 hombres. En Araba/Álava, se atendieron a 6 pacientes (5,8%): 2 mujeres y 4 hombres.

1.4. Evolución del número de ingresos

En el periodo 2010-2015, hubo 104 ingresos hospitalarios con diagnóstico de infección de *T. cruzi*, que se muestran en la Figura 2.

2. Características de la población

2.1. Sexo

De la población total estudiada con diagnóstico de infección por *Tripanosoma cruzi* fueron 85 mujeres (81,7%) y 19 hombres (18,3%). La diferencia entre mujeres y hombres fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Además, se analiza la distribución de sexos en función del subdiagnóstico (Figura 3). No se encontró asociación significativa entre sexos y enfermedad de Chagas con implicación orgánica.

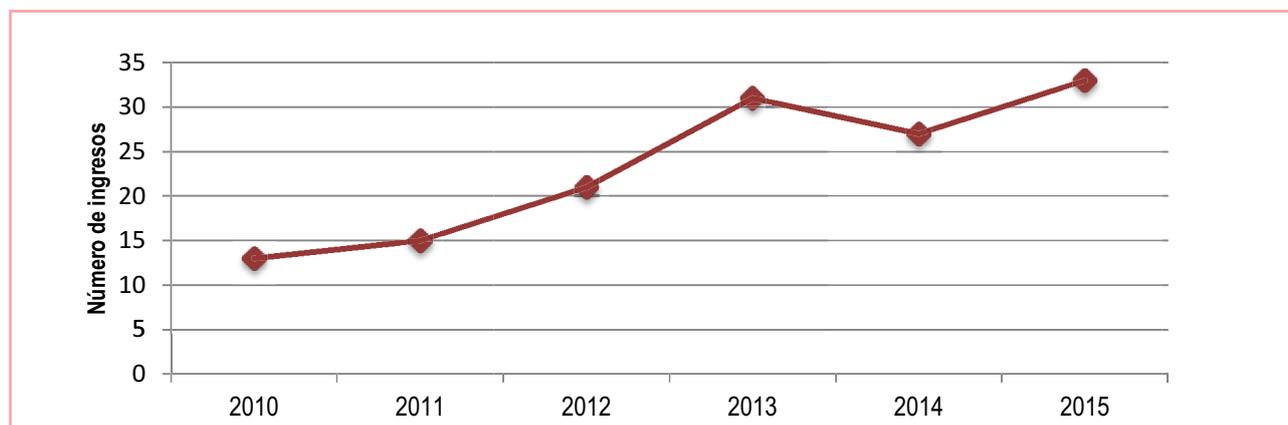


Figura 2. Evolución del número de ingresos con diagnóstico de infección por *Tripanosoma cruzi* en el periodo 2010-2015 por año.

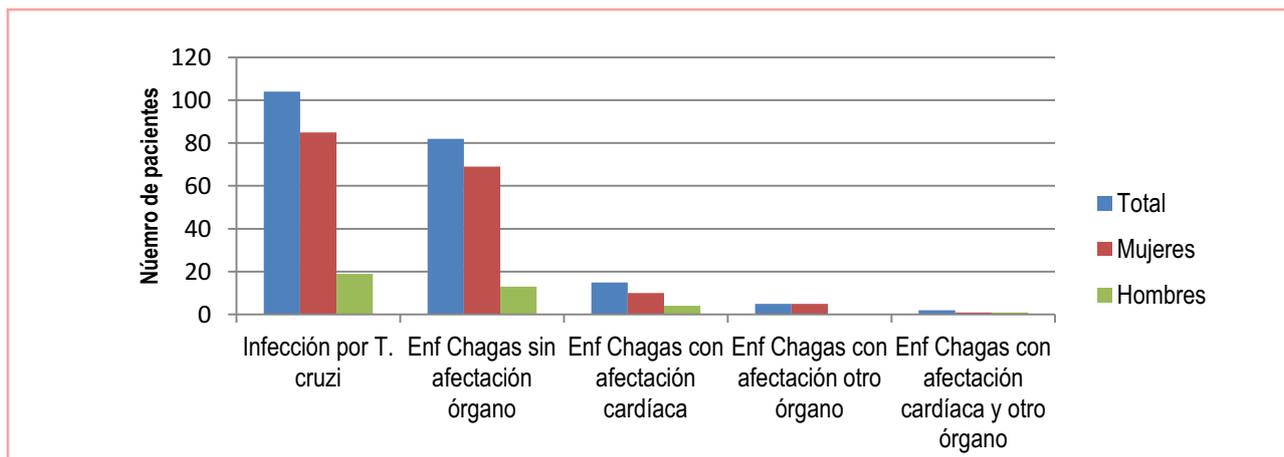


Figura 3. Distribución de pacientes estudiados con diagnóstico de infección por *Tripanosoma cruzi* en el periodo 2010-2015 por subdiagnósticos y sexo.

2.2. Edad

La edad media de la población a estudio fue de 41 años. Los grupos de edad con más pacientes fueron de 30 a 39 años y de 40 a 49 años (Figura 4). Cabe destacar que, establecida la edad fértil de 15 a 49 años, 62 del total de 85 mujeres pertenecen a ese grupo de edad.

2.3. País de nacimiento

Se ha analizado el país de nacimiento de la población estudiada. El 60,6% de los pacientes había nacido en Bolivia (63/104), 2 en Paraguay, 1 en Ecuador, 1 en Argentina, 1 en Colombia, 1 en Nicaragua, 1 en otro país de América Latina, 2 en Guinea-Bissau y 19 en España. En 13 pacientes el país de nacimiento fue desconocido.

3. Estancia media y coste

La complejidad media (peso medio GRD) observada en el conjunto de los hospitales fue de 1,8606. El coste de hospitalización ascendió a 761.636 € siendo el coste medio del ingreso 5.479 €. Además, se analizaron los costes totales de los ingresos hospitalarios en la CAPV por años en el periodo 2010-2015 (Figura 5).

Discusión

Observando los ingresos hospitalarios con diagnóstico de enfermedad de Chagas que ha habido en Euskadi de 2010 a 2015, podemos decir que la enfermedad de Chagas es una entidad clínica que año a año va adquiriendo más relevancia en nuestro medio, donde antes era excepcional.

En la evolución de la enfermedad de Chagas, el aspecto más importante es la afectación orgánica, tanto cardíaca como digestiva, que es secundaria a la infección prolongada por *T. cruzi*. En este trabajo, la mayoría de los casos estudiados con diagnóstico de infección por *T. cruzi* no tenían afectación orgánica (78,8%), dato similar a lo descrito por Pérez de Ayala A. 75,3%³¹ y Herrador Z. 77,7%³². Por otro lado, se ha observado un 14,4% de los pacientes con afectación cardíaca, 4,8% con afectación de otro órgano y 1,9% con afectación cardíaca y otro órgano, en concordancia con los obtenidos por Pérez de Ayala A., 17,29%, 4,11% y 1,04% respectivamente³¹. El alto porcentaje de diagnóstico de infección por *T. cruzi* sin afectación orgánica puede deberse a la implementación de programas de cribado. Sin embargo, es difícil es-

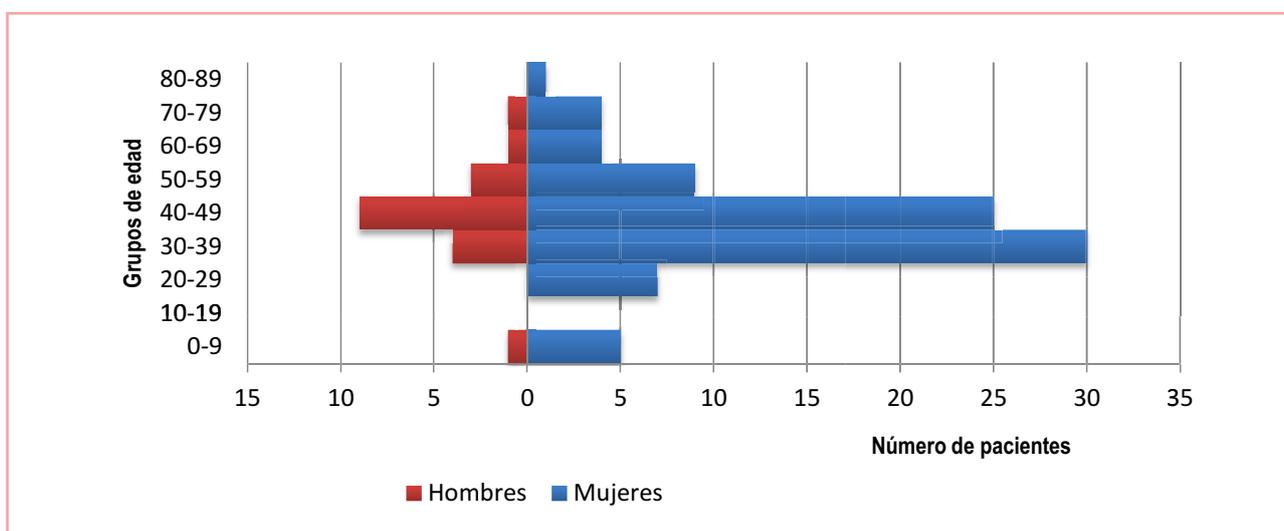


Figura 4. Distribución de pacientes estudiados con diagnóstico de infección por *Tripanosoma cruzi* en el periodo 2010-2015 por grupos de edad y sexo.

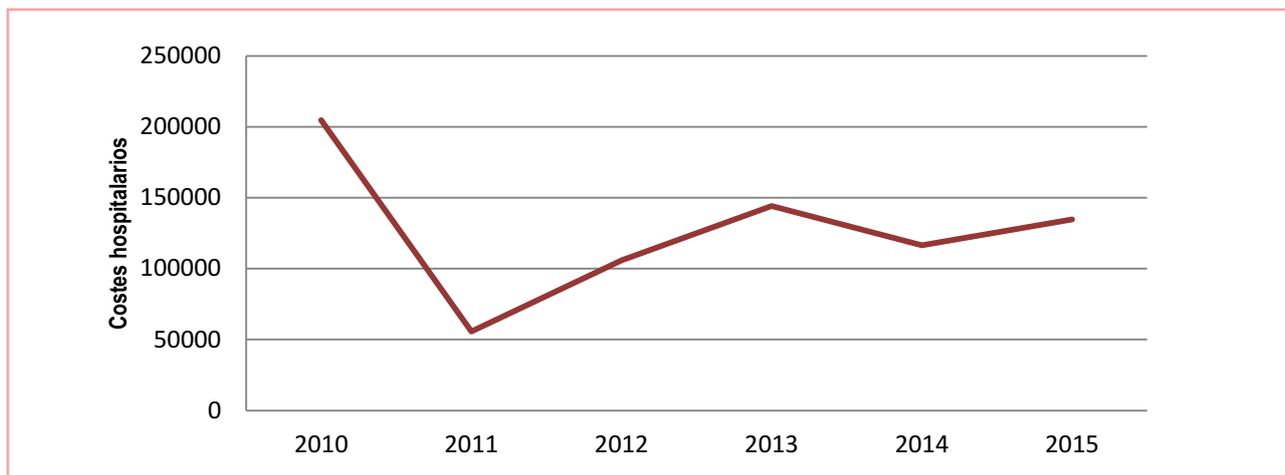


Figura 5. Evolución de los costes de ingresos hospitalarios con diagnóstico de infección por *Tripanosoma cruzi* en el periodo 2010-2015.

tablecer que ésta sea la causa, puesto que la base de datos analizada no registra información sobre la razón por la que se ha realizado la serología que proporciona el diagnóstico.

Un total de 81,7% de los pacientes son mujeres, predominando en todos los grupos de edad. Esta alta proporción de mujeres también se observa en otros informes, 74% descrito por Pérez de Ayala A.³¹ y 67,5% descrito por Herrador Z.³². Esta diferencia puede explicarse porque hay más mujeres en la población de inmigrantes latinoamericanos (62%). Además, el 36,5% de las mujeres han ingresado en Ginecología y Obstetricia. Este dato sugiere que el diagnóstico de la infección se ha realizado por el cribado, ya que del total de mujeres estudiadas, 62 pertenecen a población en edad fértil (15-49 años).

Se ha observado que no hay asociación entre el sexo y la enfermedad de Chagas con afectación orgánica. Estudios previos han establecido que las diferencias de sexo en la enfermedad de Chagas son controvertidas, concluyendo que es más prevalente en hombres o que no está relacionado con el sexo³². Puede que las medidas preventivas selectivas como el screening de infección de *T. cruzi* en mujeres embarazadas den como resultado la diferencia entre sexos.

La edad media de los pacientes estudiados es de 41 años. Este dato sugiere que estos pacientes en los próximos años pueden evolucionar a formas crónicas que impliquen una morbilidad y mortalidad que es importante tener en cuenta.

Respecto al país de procedencia, el 60,5% de los pacientes estudiados provienen de Bolivia, el país latinoamericano con las tasas más altas de prevalencia. Por otro lado, Bizkaia es la provincia que más ingresos ha tenido (86,5%) siendo también la que más inmigrantes recibe con respecto al resto de la CAPV (48,5% de la inmigración de la CAPV).

Se ha observado una tendencia ascendente de los ingresos con diagnóstico de Chagas desde 2010 a 2015. Este aumento de casos probablemente tenga relación con el incremento de la población inmigrante procedente de países endémicos. Puede deberse también a los

programas para el control de la transmisión horizontal mediante el cribado de donantes de sangre u órgano y al control de la transmisión vertical mediante cribado en el embarazo. Sin embargo, es difícil cuantificar el impacto de estas medidas en la tasa de hospitalización.

La mayoría de pacientes (94 de 104) no tuvieron registrada la enfermedad de Chagas como diagnóstico principal; por eso, puede considerarse que aunque la enfermedad de Chagas esté presente como patología, no fue la razón principal para la admisión hospitalaria. Por lo tanto, puede decirse que a no ser que la infección por *T. cruzi* haya evolucionado a la fase crónica, se presenta, la mayoría de las veces, como una enfermedad silente que puede permanecer sin diagnosticar si no hay una alta sospecha clínica.

De nuevo, esto recalca la importancia de desarrollar estrategias eficientes para la detección precoz de *T. cruzi*, aún más considerando que la eficacia de los tratamientos farmacológicos de la enfermedad disminuye cuanto más tiempo trascurra desde la infección.

En este sentido es oportuno señalar que se ha elaborado un documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad en atención primaria de salud de áreas no endémicas.

Se recomienda la detección de la infección por *T. cruzi* a adultos originarios de Latinoamérica continental o que hayan realizado largas estancias (más de un mes) en estos países y que presenten: antecedentes epidemiológicos sugestivos, embarazadas, inmunodeprimidos y síntomas/signos sugerentes de enfermedad de Chagas³³.

En la consulta pediátrica, además de saber si el niño es originario de zona endémica (también considerar niños adoptados), se deben detectar los que hayan nacido en España y sean hijos de madre originaria de zona endémica y ver si se ha realizado cribado de enfermedad de Chagas en el embarazo. Son susceptibles a ser estudiados niños en edad pediátrica con los siguientes antecedentes epidemiológicos: haber nacido o realizado largas estancias (>1mes) en Latinoamérica continental, ser hijos de madre nacida en país endémico, haber recibido alguna transfusión de hemoderivados o haber sido

receptores de algún trasplante de un órgano en país endémico.

Desde atención primaria, para descartar enfermedad de Chagas en fase crónica se deben solicitar anticuerpos IgG anti-*T. cruzi* y para determinar si existe afectación orgánica, se recomienda realizar electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiografía.

La enfermedad de Chagas representa un potencial problema de salud, que además del riesgo de transmisión (congénita, trasfusión, trasplante...) y el impacto en la calidad de vida, también tiene un impacto económico en el gasto sanitario. En este estudio el coste total de los 140 ingresos ha sido de 761.636 €. La evolución de los costes no muestra una tendencia definida, lo cual indica que éstos no dependen del número de ingresos sino de la complejidad de cada ingreso. Por lo tanto, realizar una estimación de los costes del conjunto de la atención sanitaria que reciben estos pacientes en la CAPV plantea dificultades debido a la práctica imposibilidad de cuantificar el coste y consumo de consultas, medicación y pruebas complementarias demandadas por los pacientes en relación a este problema de salud en los servicios de la atención primaria y especializada.

Declaración de autoría

Lourdes Sarría planteó el estudio como un trabajo fin de grado y supervisó todos los aspectos de su realización, apuntó ideas, interpretó resultados y revisó los borradores del manuscrito. Oihana Aguirre obtuvo los datos, realizó su análisis y escribió el trabajo. La versión final fue aprobada por ambas partes. Oihana Aguirre es la responsable del artículo.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 1 Organización Mundial de la Salud. Global Health Estimates 2015: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015 [Internet]. Ginebra: 2016 [citado marzo 2017]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.
- 2 Chagas C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo de *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1999; 1(2): 159-218.
- 3 Organización Mundial de la Salud. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. Weekly Epidemiological Record. 2015; 90: 33.
- 4 Stanaway JD, Roth G. The burden of Chagas disease: estimates and challenges. Global Heart. 2015; 10: 139.
- 5 WHO Expert Committee. Control of Chagas Disease. Brasília, Brazil: World Health Organization; 2002. p. 1-109.
- 6 Gorla DE, Noireau F. Geographic Distribution of Triatominae Vectors in América. En: Telleria J, Tibayrenc M. American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research. Londres: Burlington; 2010. p. 209-31.
- 7 Mott KE, Muniz TM, Lehman JS Jr, et al. House construction, triatomine distribution, and household distribution of seroreactivity to *Trypanosoma cruzi* in a rural community in northeast Brazil. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1978; 27(6): 1116-1122.
- 8 Grijalva MJ, Escalante L, Paredes RA, et al. Seroprevalence and risk factors for *Trypanosoma cruzi* infection in the Amazon region of Ecuador. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2003; 69(4): 380-385.
- 9 Lent H, Wygodzinsky P. Revision of the Triatominae (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. Bulletin of the American Museum of Natural History. 1979; 63: 123.
- 10 Gurtler RE, Cohen JE, Cecere MC, et al. Influence of humans and domestic animals on the household prevalence of *Trypanosoma cruzi* in *Triatoma infestans* populations in northwest Argentina. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1998; 58: 748.
- 11 Schenone H, Gaggero M, Sapunar J, et al. Congenital Chagas disease of second generation in Santiago, Chile. Report of two cases. Revista do Instituto de Medicina Tropical. 2001; 43(4): 231-232.
- 12 Congenital infection with *Trypanosoma cruzi*: from mechanisms of transmission to strategies for diagnosis and control. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003; 36(6): 767-771.
- 13 Alonso-Vega C, Billot C, Torrico F. Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004-2009. PLoS Neglected Tropical Disease. 2013; 7(7): e2304.
- 14 Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. PLoS Neglected Tropical Disease. 2014; 8(11): e3312.
- 15 Wendel S, Leiby DA. Parasitic infections in the blood supply: assessing and countering the threat. Developmental Biology. 2007; 127: 17.
- 16 Pereira KS, Schmidt FL, Guaraldo AM, et al. Chagas' disease as a foodborne illness. Journal of Food Protection. 2009; 72: 441.
- 17 Nóbrega AA, Garcia MH, Tatto E, et al. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. Emerging Infectious Disease. 2009; 15(4): 653-655.
- 18 Bern C. Chagas' Disease. New England Journal of Medicine. 2015; 373: 456-66.
- 19 Gascon J, Bern C, Pinazo M. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. Acta Tropica. 2010; 115(1-2): 22-27.
- 20 Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet. 2010; 375: 1388-402.

- 21 Médicos sin Fronteras. Chagas: una tragedia silenciosa. Oviedo: Losada; Médicos sin fronteras. Losada: 2005.
- 22 Rosas F VD, Cabrales M en: Enfermedad de Chagas. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2011; 18(5): 241-244.
- 23 Maguire JH. Trypanosoma. En: Gorbach S, Bartlett J, Blacklow N. Infectious Diseases. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 2327-2334.
- 24 Rassi A, Jr, Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007; 115: 1101-8
- 25 41. de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *American Journal Gastroenterology*. 1998; 93: 884-9.
- 26 InfoChagas. Diagnóstico. [Internet]. Barcelona. [citado 13 de enero de 2017]. Disponible en: <http://www.infochagas.org/diagnostico>.
- 27 Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infectious Disease*. 2001; 1: 92-100.
- 28 CDC: Centers for disease control and prevention. Tratamiento antiparasitario. [Internet]. [actualizado 18 de octubre de 2016, citado 13 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/es/hcp/tratamiento.html>.
- 29 Instituto Nacional de Estadística. Padrón municipal [Internet] Madrid: INE; 2016. [consultado en Marzo 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es>.
- 30 Ikuspegi: Observatorio Vasco de Inmigración. Estadísticas [Internet] Leioa: Ikuspegi; 2016. [consultado marzo 2017]. Disponible en: <http://www.ikuspegi.eus/es/estadisticas/estadisticas.php>.
- 31 Pérez de Ayala A. La enfermedad de Chagas en España: paradigma de una enfermedad emergente [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
- 32 Herrador Z, Rivas E, Gherasim A, Gomez-Barroso D, García J, Benito A, et al. Using Hospital Discharge Database to Characterize Chagas Disease Evolution in Spain: There Is a Need for a Systematic Approach towards Disease Detection and Control. *PLoS Neglected Tropical Disease*. 2015; 9(4): e3710.
- 33 Roca Saumell C., Soriano-Arandes A, Solsona Díaz L, Gascón Brustenga J, Grupo de consenso Chagas-APS. Documento de consenso sobre el abordaje de la enfermedad de Chagas en Atención Primaria de salud de áreas no endémicas. *Revista Pediatría Atención Primaria*. 2015; 47(5): 308-317.



Bizitzaren amaierako arreta espiritualak. Osasun profesionalen parte hartzea

Idoya Serrano-Pejenaute^a, Miren Agurtzane Ortiz-Jauregui^b

(a) Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Leioa. Bizkaia. Euskadi. Espainia

(b) Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Neurozientzietako saila. Leioa. Bizkaia. Euskadi. Espainia

2017ko ekainaren 27ean jasota; 2017ko uztailaren 24ean onartuta

GILTZA HITZAK

Heriotza.
Espiritualtasuna.
Zainketa aringarriak.
Heriotzarekiko jarrera.

Laburpena:

Helburuak: Artikulu honetan bizitzaren amaierako arreta espiritualak aztertuko da, zainketa aringarrien arloan sakonduz. Arlo espiritualak garrantzitsua da biografia osoan zehar, jaiotzetiko eta beharrezkoa dugun bizitzaren zentzuaren bilaketa baita. Dena den, bereziki garrantzitsua da heriotza hurbil dagonean eta erantzuteko zailak diren galderak azaleratzen direnean. Helburu nagusia, arreta espiritualak bizitzaren amaieran duen garrantzia azpimarratzea da, baita sufrimendu espiritualak ebaluatzeko eta tratatzeko baliabideak ezagutzea ere.

Metodologia: Honako gaien inguruko bilaketa bibliografikoa burutu da datu base zientifikoak erabilita (PubMed, ScienceDirect): heriotza gure gizartean eta medikuntzan, bizitzaren amaierako behar espiritualak, hauek antzemateko tresnak eta azken horien tratamendu egokiak.

Emaitzak: Tresna asko garatu dira behar espiritualak antzemateko, ebaluatzeko eta tratatzeko, baina, langileak sentsibilizatu eta hezi behar dira. Baliabideen artean GESEk proposatutako tresna nabarmentzen da. Arlo espiritualak ebaluatzeaz gain, terapeutikoa izan daitekeen galdetegi sinple, labur eta sentikorra da. Esparru hau lantzea gaixoarentzat onuragarria izango da modu pertsonalizatuan egiten badugu.

Ondorioak: Oro har, lan honetan gizartean heriotza prozesua lantzearen beharra azpimarratzen da, honek bizitzaren amaierako arretan eragin zuzena duelako. Arreta integrala eskaintzeko bizitzaren amaiera azaleratzen diren behar espiritualak kontuan izatea berebizikoa da. Prozesu honetan heziketa ezinbestekoa da.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

PALABRAS CLAVE

Muerte.
Espiritualidad.
Cuidados paliativos.
Actitud frente a la muerte.

Espiritualidad al final de la vida. El papel de los profesionales de la salud**Resumen:**

Objetivos: En este artículo se trata la atención espiritual al final de la vida, profundizando en los cuidados paliativos. La esfera espiritual es importante a lo largo de toda la biografía, ya que supone una búsqueda de sentido innata y necesaria. Sin embargo, cobra especial importancia cuando la muerte está cerca y surgen preguntas de difícil respuesta. El objetivo principal es subrayar la importancia del ámbito espiritual al final de la vida y conocer las herramientas para evaluar y tratar el sufrimiento espiritual.

Métodos: Se realizó una amplia revisión bibliográfica sobre los siguientes temas en diferentes bases de datos (PubMed, ScienceDirect): la muerte en la sociedad y en la medicina actual, las necesidades espirituales al final de la vida, las herramientas para detectarlas, explorarlas y tratarlas.

Resultados: Se han desarrollado muchas herramientas para detectar, evaluar y tratar las necesidades espirituales, pero es necesario educar y sensibilizar a los profesionales. Entre ellas destaca la herramienta que propone el GES. Se trata de un cuestionario simple, corto y sensible para evaluar la esfera espiritual, que además tiene carácter terapéutico. Trabajar este ámbito es beneficioso para el paciente si se hace de forma individualizada.

Conclusiones: Resalta la necesidad de trabajar el proceso de muerte en la sociedad actual, con un efecto inmediato en la atención al final de la vida. Para ofrecer una atención integral es necesario considerar las necesidades espirituales que surgen en esta última etapa. La educación es imprescindible en este proceso.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Death.
Spirituality.
Palliative care.
Attitude regarding death.

Spiritual care at the end of life. Intervention by health professionals**Abstract:**

Objectives: This article is about spiritual care at end of life, delving into palliative care. Spiritual field is important throughout the whole biography, because it supposes an innate and necessary search of the meaning of life. Nevertheless, it specially takes on importance when death is close and difficult questions come up. The main goal is to emphasise the importance of spiritual sphere at the end of life and to know the tools for evaluation and treatment of spiritual suffering.

Methodology: A bibliographic revision was made in different scientific data bases (PubMed, ScienceDirect) about the following issues: Death in actual society and medicine, spiritual needs at end of life, tools for detection, evaluation and treatment.

Results: Quite a lot of tools have been developed for detection, evaluation and treatment of spiritual needs, but education and awareness is needed among professionals. Amongst these tools the one proposed by GES stands out. It is a simple, short and sensitive survey for evaluating spiritual sphere, which has also a therapeutic use. Working on this field is beneficial for the patient if it is done in individualised way.

Conclusions: Highlight is made on working on the process of dying in actual society, with a direct effect on assistance at the end of life. Considering spiritual needs that appear in this last phase is needed to offer integral assistance. Education is required in this process.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Sarrera

Agerikoa da gaur egun heriotza gure gizarteko taburik nagusienetakoa bihurtu dela, lehen sexuak suposatzen zuenaren antzekoa, baina ezberdintasun nabari batekin: heriotza guztioi helduko zaigu goizago edo beranduago salbuespenik gabe. Guillermo D. Olmoren hitzetan, «la muerte linda con la vida y es consecuencia de ella»¹. Hain naturala den heriotza klandestinitatera gaitzetsi

dugu, eta horrek eragin zuzena du guri dagokigun arloan; hau da, medikuntzan, eta, batez ere, bizitzaren amaierako arretan. Testuinguru honetan posiblea da heriotza duinik izatea?

Egoera horri irteera bilatzeko zainketa aringarriak sortu ziren, eta, 1967tik aurrera, Cecily Saundersen ekimenei esker, egun munduan zehar zabaldua daude. Zainketa aringarrien historiari erreparatzen badiogu,

hasiera batean pazienteen premiazko beharrak kontrolatzea izan zen helburu nagusia; hau da, sintoma eta sufrimendu fisikoa arintzea. Geroago, arlo psiko-sozialari ere garrantzia ematen hasi zirtzaion². Azkenaldian, zainketa aringarrien zerbitzuan asko aurreratzen ari da, arazo fisiko, psikologiko eta sozialak hobeto kontrolatzen ditugulako, eta beste behar batzuk azaleratzen direlako; arlo espiritualari dagozkionak, hain zuzen ere. 2004an, Espainia mailan, espiritualitatea aztertu eta lantzeko talde bat sortu zen SECPALen (Sociedad Española de Cuidados Paliativos), eta 2014an arlo horren inguruko lan monografikoa argitaratu zuen³.

Duela urte batzuk, Saunderek, zainketa aringarrien arloan aurrendari garrantzitsuenetarikoa izandakoak, "erabateko mina" kontzeptua jarri zuen mahai gainean. Erabateko minak pazientearen sufrimenduak 4 alderdi dituela azaltzen du: fisikoa, soziala, psikikoa eta espirituala; Engelen eredu bio-psiko-sozialari⁴ laugarren zutabe bat gehituz. Ohiko botikak ez dira nahikoak erabateko mina tratatzeko. Hori dela eta, egoera modu integralean maneiatzeko esku-hartze terapeutiko ezberdinak behar dira, laguntzaren ereduari indarra emanez. Saundersen hitzetan¹: «*Más allá del control de los síntomas empecé a darme cuenta de que mientras escuchaba a los pacientes, descubría aspectos de su potencial para enfrentarse y obtener logros de esta parte de sus vidas*».

Espiritualtasuna garrantzitsua da bizitzako aldi guztietan, baina, batez ere, bizitzaren amaieran. Heriotza hurbil ikusten dugunean hasten gara geure buruari galdezka: zein da bizitza honen zentzua? zer dago heriotzaren ostean? zein izan da nire ibilbide eta garapena?... Behar hauei arreta eskaintzen ez badiegu sufrimendua handitu daiteke, baita mina eta beste sintoma batzuen kontrola zaildu ere.

SECPALeko Espiritualitate Taldeak (GES) honakoak azpimarratzen ditu bere ereduaren oinarritzat⁵:

- Gizakion izaera espirituala da.
- Espiritualitatea baliabide eraginkorra da galerak eragiten dituen sufrimenduari aurre egiteko eta heriotzaren prozesua onartzeko.
- Sufrimendua osotasunerako bidea izan daiteke; izan ere, heriotzaren prozesuak norberaren garapen goren lortzeko aukera ematen du.
- Osasuna ez da soilik kontzeptu fisikoa, psiko-sozio-espirituala ere bada.

Osasunaren Mundu Erakundeak (OME) Zainketa aringarriak eredu integral moduan definitzen dituenean, arlo espirituala kontuan hartzen du⁶. Dena den, adostasun gutxi dago arlo honen inguruan⁷.

Zainketa aringarri egokiak ez dira sintomen kontrollean soilik oinarritzen, urrunago doaz. Pazienteak haien bizitzaren amaierako aldiak laguntzen duten profesionalak, jarrera eta tresnak behar dituzte pertsona hauei euren bizitzaren amaierari aurre egiten lagundu ahal izateko. Hilzorian dauden pertsonetan behar bereziak azaleratzen dira eta hauek tratatzean beharrezkoa da heriotza lasai eta duina lortzeko. Horregatik, espiritualtasunari dagokion garrantzia egokitu behar zaio Zainketa aringarrien arloan⁸.

Azkenaldian, espiritualitatea klinikan integratzeko interesa hazkorra izan da, batez ere Zainketa Aringarrietan. 2011an nazio mailako jardunaldi batzuetan⁹ espiritualitatea klinikan sakonki aztertu zen. Horrez gain, arlo honekin erlazionatutako hainbat artikulu¹⁰⁻¹³ publikatu dira. SECPALek 2014an lehen aipatutako lan monografikoa³ publikatu zuen eta Kaixako gizarte-ekintzaren eskutik ere bizitzaren amaierako arreta psikosoziala eta espiritualaren ingurua jarduten duen beste dokumentu bat¹⁴ publikatu da.

Errebisio honen helburu nagusia espiritualtasunak bizitzaren amaieran duen papera zehaztea da, baita aldi honetako behar espiritualak definitzea eta antzemateko eta tratatzeko tresnak aztertzea.

Metodología

Hurrengo gaien inguruko bilaketa bibliografikoa burutu zen: espiritualtasuna zainketa aringarrietan, behar espiritualak bizitzaren amaieran eta beharrak sumatzeko, aztertzeko eta tratatzeko tresnak. PubMed eta ScienceDirect datu baseen bitartez gaiaren inguruan hainbat aldizkari zientifikoetan publikatutako artikuluak aztertu dira. Artikulu hau SECPALek eta Caixako gizarte ekintzak publikatutako lan monografikoetan ere oinarrituta dago.

Emaitzak

1. Espiritualtasuna zainketa aringarrietan

MOEk¹⁵ espiritualtasuna hurrengo definizioaren bitartez adierazten du eta erlijioarekin duen aldea azaltzen du: «Lo espiritual se refiere a aquellos aspectos de la vida humana que tienen que ver con experiencias que trascienden los fenómenos sensoriales. No es lo mismo que "religioso", aunque para muchas personas la dimensión espiritual de sus vidas incluye un componente religioso. El aspecto espiritual de la vida humana puede ser visto como un componente integrado junto con los componentes físicos, psicológicos o sociales. A menudo se percibe como vinculado con el significado y el propósito y para los que están cercanos al final de la vida, se asocia comúnmente con la necesidad de perdón, reconciliación y afirmación de los valores».

Bestalde, GESek⁵ espiritualtasunaren honako definizioa ematen du: «La naturaleza esencial que nos conforma y de la que surge la aspiración profunda e íntima del ser humano a una visión de la vida y la realidad que integre, conecte, trascienda y dé sentido a la existencia. Es un dinamismo de anhelo personal de plenitud en tres direcciones: hacia el interior de uno mismo en búsqueda de sentido; hacia el entorno en búsqueda de conexión; hacia el más allá en búsqueda de trascendencia».

Gaixotasun larri batek, etengabeko galerek edota ahultasun sentimenduek galdera edo hausnarketa existentzialak azaleratu dezakete: Zergatik orain? Jainkorik al dago? Zer gertatuko da gero? Zentzurik al du bizitza honek? Zertarako balio du sufrimendu honek? Galdera horiek gizakion espiritualtasuna agerian jartzen dute; bizitzako galdera sakonei erantzuteko eta bizitzaren zentzua bilatzeko grina, baita gizakiaz gaindiko esperientzien bizipena ere.

Espiritualtasuna eta erlijioa ez dira gauza bera. Espiritualtasuna garatzeko bide egituratua da erlijioa. Erlijio sistema bat, gizarte eta testuinguru kultural zehatz batean kokatzen den fenomeno historikoa da, gizakiaren dimentsio iraunkor eta sakonei erantzuna bilatzen diena¹⁶. Hortaz, espiritualtasuna erlijioa baino kontzeptu zabalagoa da, eta nahiz eta erlijioa bide baliogarria izan daitekeen, pertsona bakoitzak espiritualitate hori garatzeko bidea bilatu beharko du.

Victor Frankl¹⁷ psikoterapeuta ezaguna da, bigarren mundu gudan kontzentrazio-esparruen esperientzia jasan zuena. Bizipen honek logoterapiaren garapena bultzatu zuen, zentzuaren bilaketan oinarritutako psikoterapia. Bere esanetan bizitzaren zentzua bilatzeko 3 bide daude: ekintzak, baloreak eta sufrimendua (fisiko, emozional edo espirituala); azkeneko hau indartsuena da eta pertsonengan aldaketa sakonak eragin ditzake. Sendatu ezin den gaixotasun batek edo operatu ezin den minbizi batek sufrimendua eragiten du eta beraz, garrantzitsuena egoera honen aurrean dugun jarrera da, errealizazio pertsonalerako aukera bat izan daitekeelako. Bizitzaren amaierak heldutasun pertsonalerako aukera eskaintzen dut, hori dela eta, Enric Benitok gaixo terminalei "gaixo burutzailleak" (*enfermos culminantes*) deitzea nahiago du.

Bilaketa espirituala hiru norabideetan ematen da¹⁸:

- Intrapertsonala: Norbere barnerantz, bizitza, sufrimendua eta heriotzaren zentzua bilatzen dugu eta gure balioak finkatzen ditugu.
- Interpertsonala: Inguruarekiko eta besteekiko harremana bilatzen dugu, osotasun baten parte sentitzeko.
- Transpertsonala: Bilaketa transzendentea ere egin dezakegu, gure oinarritzko naturarekin harreman sakon bat ezartzeko. Hau da, gizakiaz gaindiko "indar" edo "Jainko" batekin ezartzen dugun harremana bilatzen dugu.

2. Bizitzaren amaierako behar espiritualak

Heriotza prozesu konplexua da, pertsonaren arlo guztietan eragina duena. Egoera kliniko bat baino askoz gehiago da, hiltzea prozesu bat da, Garrantzitsua da prozesu honetan parte hartzen duten klinikoek modu honetan ulertzea. Hainbat ikerketen arabera, behar espiritualak ez dira kontuan izaten eta profesionalak ez dira gai sufrimendu espirituala antzemateko eta ebaluatzeko. Denak datoz bat heziketa gabezia arrazoi nagusia izatearekin^{19,20}.

Behar spiritualek ez diote gabezia bati soilik erreferentzia egiten, oraindik garatu gabe dauden gaitasun spiritualei edo bete gabeko itxaropenei ere egiten baitiete. Hortaz, behar espiritualak ez dira mehatxutzat hartu behar; baizik eta norberaren baliabideak garatzeko aukeratzat.

GESek gaiaren gaineko ekarpenen berrikuspen sakona egin zuen, eta autore ezberdinek esandakoarekin behar spiritualen sailkapen osoa egin zuen²¹.

- **Pertsona bezala onartua izateko beharra:** Gaixotasunak pertsonaren osotasuna kolokan jartzen du. Gainera, azpiegituren despertsonalizazioa, baliabi-

deen teknifikazioa eta osasun prozesuen gizatasun eza gaixoa bera baztertzan dute; identitatea kendu eta, horren ordez, zenbaki edo gaixotasunaren izena ezartzen zaio. Gaixoa instituzio batean dagoenean bere ohiko rol, konpromiso eta erantzukizunetatik kanpo gelditzen da, eta pertsona bezala onartua izateko beharrak garrantzia hartzen du.

- **Norberaren bizitza berrikusteko beharra:** Biografiaren amaiera iradokitzen dion egoera batean, gaixoak bere bizitza berrikusteko beharra izaten du, bere ibilbidearen balantze positibo eta esanguratsua lortzeko, eta horren amaiera errazago onartzeko; bizi-zikloa borobiltzeko.
- **Izate eta bilakaeraren zentzua bilatzeko beharra:** Prozesu hau zaila izango da gaixo batzuentzat, baina beharrezkoa bizitzaren amaieran autoerrealizazioa lortzeko.
- **Erruduntasuna gainditzeko beharra, norbere buruarekin bakea egiteko beharra:** Gaixoak bere biografian atzera begiratzen duenean erru sentimendu asko azaleratu daitezke; guk ezin ditugu dramatizatu, ezta arinkieriaz hartu ere. Dena den, arlo hau lantzen ez bada sufrimendu iturri garrantzitsua izan daiteke, heriotza baketsua oztopatuz.
- **Errekontziliazio beharra, barkatuta sentitzeko beharra:** Barkamena, norabide guztietan ezinbestekoa da bakean hil ahal izateko; hots, goitu gabeko kontuak konpondu behar ditu.
- **Bizitza norbere buruaz gain zabaltzeko beharra:** Bizitza indibiduala amaitutakoan gaixoak bere izatea gizarte osora (transzendentzia horizontala) edota jainkotasunera (transzendentzia bertikala) hedatzeko beharra du, osotasun baten parte izateko.
- **Jarraipen baten edo beste mundu baten sinesteko beharra:** Zentzuaren bilaketa ez da soilik aurrekoarena, gerora begira ere bada. Hortaz, jarraipen baten nahia agertzen da. Jarraipena modu ezberdinetan eman daiteke; esate baterako, artelan baten, edo familia eta lagunen arteko harremanean edo proiektu baten bitartez. Heriotza ostean beste bizitza modu bat edo fededunetan Jainkoa aurkitzeko itxaropena ere agertzen da.
- **Benetako itxaropenaren beharra eta denborarekin ezartzen den harreman berria:** Itxaropena modu egokian zuzendu behar da, zainketa aringarrien kasuan hobeto sentitzera bideratu behar da. Thieffreyren²² iritziz gaixotasun larriak suposatzen duen krisiak pertsonak denborarekiko duen harremana aldatzen du: iraganean bere bizitza berrikusteko beharra azaltzen da; orainaldian balioen hierarkia berria eratzen da eta momentua bera bizitzeak du garrantzia. Azkenik, etorkizunera begira frustrazioa nagusitu daiteke, baina transzendentziara zabaltzeko aukera bezala ere bizi daiteke azken aldi hori.
- **Sentimendu eta esperientzia erlijiosoak adierazteko beharra.**
- **Maitatzeko eta maitatua izateko beharra.**

I. Taula

Behar espiritualen sailkapena espiritualtasunaren mailen arabera M. Rufinoren egokitzapena¹⁸

Interpertsonala	Intrapertsonala	Transpertsonala
Pertsona bezala onartua izateko beharra	Norberaren bizitza berrikusteko beharra	Bizitza norbere buruaz gain zabaltzeko beharra
Erruduntasuna gainditzeko beharra, norbere buruarekin bakean egoteko beharra	Izate eta bilakaeraren zentzua bilatzeko beharra	Jarraipen baten edo beste mundu baten sinesteko beharra
Errekontziliazio beharra, barakatuta sentitzeko beharra	Benetako itxaropenaren beharra eta denborarekin ezartzen den harreman berria	Sentimendu eta esperientzia erlijiosoak adierazteko beharra
Maitatzeko eta maitatua izateko beharra		

I. taulan behar espiritualak bilaketaren norabidearen arabera antolatuta daude, Rufinoren¹⁸ egokitzapenean oinarrituta.

3. Behar espiritualen antzematea eta ebaluazioa

Bizitzaren amaieran zentzu eta osotasunaren bilaketa indartzen da; hala ere, arlo horri buruz jardutea klinikan nahiko ez-ohikoa da. Arlo espirituala zainketa aringarrien definizio guztietan ageri den arren, gaixo gutxi batzuk baino ez dute jasotzen arreta espirituala.

Bizitzaren amaierako zainketa espiritualaren inguruko kontsentsu dokumentu batean⁷ espiritualtasunaren ebaluazioaren garrantzia azpimarratu zen. Ebaluazioan berebizikoa da profesionalaren prestakuntza eta gaixoaren balio eta sinesmenekiko errespetu osoa. Kontuan izan behar dugu hain alderdi sakonak neurtzea ia ezinezkoa dela, baina, kasu horretan, garrantzitsuena beharrak antzematea eta ahal dugun neurrian arintzen laguntzea da.

Ebaluazioa egiteko aztertu beharreko eremua finkatu behar dugu: zer ebaluatzen dugun (sufirimendu edo behar espiritualak), zein mailatan (baheketa edo arrisku faktoreak dituztenei historial espirituala eginez), ze tresnarekin (galdetegia edo elkarrizketa) eta ebaluazioa egiteko aukerak (langileen lan-karga edo gaixoaren egoera klinikoa dela eta)²³.

- **0. Maila: Antzematea.** Antzematea lan talde guztiaren erantzukizuna da, eta, hori dela eta, heziketa partaide guztiei bideratuta egongo da. Espiritualtasunaren adierazgarriei adi egon behar gatzazkie: bat-bateko galdera erradikalak, behar spiritualekin erlazonatutako iruzkinak, amaieraren inguruko baieztapenak («ez nago prest amaierari aurre egiteko», «amore emango dut»), itxaropenei buruz hitz egitea edo espiritualtasunarekin erlazonatutako objektuak izatea (liburuak, irudi erlijiosoak...).
- **1. Maila: Baheketa tresnak.** Baheketak ebaluazio eta arreta espiritual sakona behar duten pazienteak identifikatzeko balio du; hau da, krisi edo sufirimendu espirituala dutenei arreta berezia emango zaie historial espirituala eginez. Hainbat tresna deskribatu dira. Batzuk galdera errazak erabiltzen dituzte: «Garrantzitsuak dira zuretzat espiritualtasuna edota erlijioa?», «zelan laguntzen dizu espiritualtasunak edo erlijioak egoera honetan?». Autore batzuk, arau mnemoteknikoak (II. Taula) proposatzen dituzte: FICA²⁴ eta SPIRIT²⁵. Beste autore batzuek espiritualtasunaren inguruko elkarrizketa bat hasteko gomendioak ematen dituzte (III. taula).

II. Taula

FICA eta SPIRIT baheketa tresnak

FICA	SPIRIT
F: Fedea, sinesmenak	S: Sinesmen espiritualak
I: Influentzia, garrantzia	P: Espiritualitatearen pertsonalizazioa
C: Komunitatea	I: Komunitate spiritualean integrazioa
A: Abordaia	R: Erritualak, murrizketak
	I: Inplikazioak arreta medikoan
	T: Bizitzaren amaiera (Término)

III. Taula

Espiritualtasunaren inguruko elkarrizketarako pautak. Kristeller eta beste batzuen proposamenaren²⁶ egokitzapena Barberoren eskutik²³

Profesionalaren ekintza	Adibideak
1- Gaiaren inguruan hitz egiten hasi galdera neutro baten bitartez	Gaixotasun larri baten aurrean pertsona askok euren sinesmen erlijioso edo espiritualek jota jotzen dute egoerari aurre egiteko. Lagungarria izango litzateke zu zelan sentitzen zaren honi lotuta
2- Sakonago ikertu galderak hasierako erantzunaren arabera moldatuz	<p>Fede aktiboa edo positiboa Zer sinesmen izan da zuretzat balio-garriena gaixotu zinenetik?</p> <p>Erantzun neutral harkorra Zelan izan daitezke balio-garriak zure fedea edota sinesmenak?</p> <p>Atsekabe espiritualak Pertsona asko sentitzen dira modu horretan. Zer uste duzu lagungarria izan daitekeela egoera onartzeko?</p> <p>Babes edo errefus erantzuna Nire galdera deseroso sentiarazi zaituela ematen du. Niretzat garrantzitsuena guzti honi zelan egiten diozun aurre jakitea da. Honen inguruan hitz egin dezakegu?</p>
3- Sakonago ikertzen jarraitu	Ulertzen dut.-ri buruz gehiago kontatu ahal didazu?
4- Zentzua eta bake sententzioak aurkitzeko moduak	Egoera honetan zentzua edo bakea aurkitzeko modurik baduzu?
5- Baliabideak	Norekin hitz egin dezakezu gai hauen inguruan?
6- Laguntza eskaini	Beharbada horren inguruan hitz egiteko pertsona egokia bilatu dezakegu. Euskarri taldeak gomendatu dakizkizut, edota irakurketaren bat
7- Elkarrizketa amaitu	Gai horien inguruan nirekin hitz egitea eskertzen dut. Behar bada hurrengo baten berri hitz egin dezakegu horren inguruan

- 2. Maila: Historial espiritualak.** Hasteko historial espiritualak arlo horren inguruko ebaluaketa sakonagoa suposatzen du, hiru maila desberdinetan egiten dena. 1. eranskinean gidoi bat proposatzen da adibide erabilgarriekin. Aipatutako tresna elkarrizketa erdi-egituratu bezala erabili daitezke eta ez galdetegi modura. Ebaluatzailea ondo hesituta dagoen taldeko partaidea izan daiteke. Horrez gain, oso garrantzitsua izango da elkarrizketaren testuingurua: leku eroso eta lasai batean, modu enpatikoan eta begi kontaktu egokiarekin. Barberoren²³ hitzetan, ebaluaketa espiritualak berez terapeutikoa izan daitezke, norberaren barnea argitzen laguntzen duelako eta pazienteak hausnarketara bideratzen duelako.

3.1. GES galdetegiak

2014an SECPALeko espiritualtasun taldeak (GES) espi-

ritualtasunaren ebaluaketarako tresnen errebisio sakona²⁷ egin ostean galdetegi labur, sinple eta lagungarria egituratu zuen (2. eranskina). Galdetegi horretan espiritualtasunaren 3 alderdiak (intrapertsonala, interpertsonala eta transpertsonala) aztertzen dira. Ikerketa honetan galdetegiaren fidagarritasuna eta balio-garritasuna frogatu ziren, GES galdetegiak beste galdetegi batzuekin alderatuz eta gaixoei eta osasun langileei galdetuz²⁸. Klinikoa eta pazientearen arteko harremana oso estua ez bada, gaiari sarrera emateko galdera ireki batzuk proposatzen dituzte.

GES taldeak galdetegiak egiteko argibide batzuk ematen ditu. Hasteko elkarrizketaren testuinguruak lasaia eta erosoak izan behar du. Pazienteari erantzun okerrik ez dagoela gogorarazi behar zaio eta berak benetan pentsatzen edo sentitzen duena adieraztera animatu. GES galdetegian gaixoari zortzi baieztapenekin identifi-

I. Eranskina

Historial espiritual egiteko gidoia Barberoren proposamenetik²³ eta adostasun biltzarreko txostenetik⁷ egokituta

	Gidoia	Adibideak
Maila orokorra	1. Gogo-aldarte eta kezka	1) Zelan sentitzen zara?
	2. Hauei aurre egiteko zailtasunak	2) Ardurarik dekozu egoera honetan? Zein da ardura nagusiena?
	3. Sufrimendu edo ondoeza	3) Noraino da zuretzat zaila zure egoera? Zegatik?
	4. Laguntza baliabideak	4) Orokorrean, zelan antzematen duzu denbora? Arin, motel...? Zegatik?
	5. Eskaini dezakegun laguntzaren inguruko itxaropena.	5) Zure egungo egoeran, zer da zuretzat lagungarriena? Zer uste duzu izan daitekeela zuretzat lagungarria? 6) Zerbait al dago gure eskuetan zuretzat lagungarria izan daitekeena?
Bitarteko Maila	6. Bere prozesuan lagungarriak diren baliabide edo ikusmoldeak	7) Beste paziente batzuk, antzeko egoeratan daudenak, gaixotasuna eta inguruari aurre egiteko bizitzaren zentzu bat izateak edo gauzak modu baten ulertzeak, norbere istorioa... eurentzat lagungarriak direla kontatzen digute. Honek indarra eta euskarria ematen diela egunerokotasunean aurrera jarraitzeko. Antzeko zerbait gertatzen al zaizu?
	7. Bete gabeko beharrak agerian uzten dituzten galderak	8) Bestalde, beste batzuk erantzun gabeko galdera asko dituzte bizitzaren eta gaixotasunaren inguruan. Horrela da zure kasuan?
	8. Galdera hauek bere prozesuaren gain duten eragina	9) Pertsonak haien bizitzarekin maila desberdinean harro egon daitezke. Oti 10era zein izan litzateke zure kasuan?
	9. Bizitzaren arloko asetasun edo atsekabe maila	10) Gaixotasuna gainditzeaz gain, ze beste gauza eskatuko zenioke bizitzari?
	10. Bere egungo egoeran dituen itxaropen eta desirak	
Maila espezifikoa	11. Arlo espiritual edota erlijiosoa sakonago aztertuta	11) Sinesmen espiritual edo erlijiosorik al duzu?
	12. Onura potentzialak	12) Holan bada, zelan laguntzen dizu egungo egoeran? / Lagungarriagoa izango litzateke norbaitekin landu ahal izango bazenu?
	13. Guzti honetan sakontzeko nahia	13) Horretaz hitz egiteko gogo duzu?
	14. Beste solaskide bat bilatzeko beharra	14) Beste norbaitekin hitz eegtea gustatuko litzateke? Lagunen bat, psikologoa, apaiza..?

katuta sentitzen den galdetuko zaio (Ezer/Gutxi/Nahiko/Asko).

4. Eskuarte terapeutikoa

4.1. Disziplina antzeko arreta

Zainketa espiritualen arloan gaixoarekin harremanean dauden profesional guztien arteko kooperazioa ezinbestekoa da, izan ere, pertsona bakarrak ezin da behar guz-

tiez arduratu. Lehen mailako arreta eta ospitalekoa koordinatu behar dira, gaixo askok modu anbulatorioan jasotzen baitituzte arreta paliatiboa⁷.

4.2. Gai espiritualen integrazioa tratamenduan eta dokumentazioa

Arazo spiritualei diagnostikoa ezartzeko honako irizpideak bete behar dituzte: (a) Arazo espiritualak sufrimendua edo estutasuna eragiten du, (b) Arazo

II. Eranskina GES galdetegia²⁷

Galdera irekiak	
1.	Zer da gehien kezkatzen zaituena?
2.	Zer da gehien gogaitzen zaituena?
3.	Zer da gehien laguntzen zaituena?
4.	Nora edo norengana jotzen duzu krisi egoeratan?
5.	Zerk sentiarazten dizu babestuta edo ziur?
6.	Zer da jendeak zugandik gehien baloratzen duena?
GES Galdetegia	
1.	Nire bizitza berrikusi eta gero pozik nago nire buruarekin eta bizi izan dudanarekin
2.	Nire bizitzan zehar egin beharrekoa egin dut
3.	Nire bizitzak zentzua izan duela uste dut
4.	Niretzat garrantzitsuak diren pertsonak maite nautela sentitzen dut
5.	Besteekin bakean sentitzen naiz
6.	Besteen bizitzan baliogarria izan naizela sentitzen dut
7.	Nahiz eta gaixo egon gauza positiboak gertatuko direnaren itxaropena dut
8.	Goreneko errealitate batekin harremanean sentitzen naiz (natura, Jaungoikoa...)

espirituala diagnostiko psikologiko edo fisikoaren arrazoia da (adb: depresioa, buru-hiltze saiakerak, erru sentimenduei lotutako min kronikoa...) edota (c) arazo espirituala egungo diagnostiko psikologiko edo fisikoaren eragina badu edo honen bigarren mailako kausa bada (adb: pazienteak ez du botika hartu nahi sinesmen erlijiosoak direla eta). Diagnostiko hauek historia klinikoan edo dokumentazioan gehitu behar dira diziplina arteko komunikazioa hobetzeko. Kontuan izan behar dugu xehetasun pribatu edo konfidentzialak tratamendurako ezinbestekoak direnean bakarrik adieraziko ditugula; hortaz, dokumentazioa modu kritikoan egin behar da⁷.

4.3. Laguntza espiritualerako tresnak

4.3.1 Jarrera

Carl Rogersek komunikazio terapeutikoaren inguruan lan asko egin zuen, eta «pertsonarengan oinarritutako terapia» eta *Counselling*-aren oinarriak ezarri zituen. Autore horren esanetan, laguntza-harremana da «kideetako bat, alde bakarretik edo orotik, banakoaren baliabide sorren onarpen eta adierazpen hobea, eta horien erabilera baliagarriagoa, azaleratzen saiatzen den harremana»²⁷.

Jarreraz hitz egiten dugunean zertaz ari garen definitu behar da. Hasteko jarrera eta asmoa bereizi behar dira; asmoa eta nahia izatea beharrezkoa da komunikazio jarrera egokia izateko, baina ez da nahikoa. Askotan pentsatzen da jarrera jaiotzetikoa dela; izan ere, Roger sentzat izaeraren berezko elementuak dira. Barbero eta Esperonen ustez, berriz, jarrerak neurri batean ikasi daitezke gure automatismo, grina eta ohiturak alde batera uzten baditugu. Jarraritzeko, argi izan behar dugu jarrera egokiak ez duela oinarri etikoa soilik, terapeutikoa ere baitu. Hortaz, jarrera egokia izatea benetan eraginkorra

denez arlo terapeutikoan ezin da gomendio hutsa izan, nahitaezkoa izan behar da²⁷.

Barbero eta Esperonen²⁷ arabera laguntza espiritualetan hiru jarrera azpimarratzen dira: gupida, abegia edo hospitalitatea eta presentzia. Horiek beste hiru komunikazio jarreratan oinarritzen dira: enpatia, balditzarik gabeko onarpena eta benetakotasuna edo kongruentzia. Pazientearen lekuan jarri behar gara sentitzen duena ulertzeko; bere sinesmen eta baloreak onartu eta errespetatu behar ditugu; eta amaitzeko, gure buruarekin modu kongruetean (benetakotasunez) jokatu behar dugu, zintzoak izan behar gara.

Laguntza espiritualetan gupida edo errukia baliabide garrantzitsua da. Gaztelerazko *compasión* hitza latinetik dator (*cumpassio*) eta «elkarrekin sufritzea» esan nahi du. Pena oso gauza ezberdina da, bestearen gainetik jartzen baikaitu. Soygal Rinponcheren²⁸ hitzetan: «Cuando tu miedo toca el dolor del otro, se convierte en lástima; cuando tu amor toca el dolor del otro, se convierte en compasión».

4.3.2. *Counselling*

Hainbat ikerketen arabera²⁹ *counselling*-ean oinarritutako paziente harremana egokiena da laguntza espirituala burutzeko eta zainketa aringarrietako programetan integratzea gomendatzen da. Izan ere, *counselling*-ean laguntzaileak paziente bere baliabideak ezagutzera eta martxan jartzera animatzen du, hau da, auto-laguntza eta autonomiaren alde egiten du.

4.4. Lehen mailako interbentzioa

Maila oinarritukoenean arlo bi landuko ditugu: itxaropena eta onarpena. Interbentzio maila horretan lehen aipatutako jarrerak eta *Counselling*-a ezinbestekoak dira, baita diziplina anitzeko talde lana ere.

4.5. Heriotzaren onarpenaz hitz egiteak gure kulturari eta biziraupen senari kontra egiten diola ematen du. Tes-tuinguru horretan, onarpena, nahiz eta mingarria izan daitekeen, beharrezkoa da sufrimendua gainditzeko, he-riotza prozesua aberatsa bihurtzeko eta bide horren amaieran transzendentzia lortzeko. Etsipena ez da onar-penaren sinonimoa. Etsitzean helburuak galtzen dira, onarpenarekin aldiz, helburu berriak ager daitezke eta errealitatea beste ikuspuntu batetik antzemango da; modu baketsuan, hain zuzen ere. Badaude ohiko babes eta egokitze mekanismo bezala ezeztapena erabiltzen duten pazienteak; kasu horietan zaila izango da onarpe-naren bidea proposatzea. Ez da hain baliagarria izango introspekzio edota sinbolizazio ahalmen mugatua duten pazienteengan.

Gaixoak egoera onartzea lortzen ez den kasuetan, prozesua itxaropenean oinarrituz gidatzea da lehenengo aukera. Dena den, azken hau edozein gaixorentzat onu-ragarria izan daiteke. Zainketa aringarrien arloan itxa-ropenak «hobeto sentitzera» bideratuta egon behar du, ez «hobeto egotera». Pazienteari helburu errealistak izat-en lagundu behar zaio, berarentzat garrantzitsuak diren kontuak indartuz eta itxaropena elikatuz.

Ondorioak

Jaiotzak pozez ospatzen ditugu, baina, heriotzaren au-rrean askotan beste aldera begiratzen dugu, ez baikaude prest honi aurre egiteko eta onartzeko. Gaur egungo gi-zartean, inoiz baino gehiago, heriotza normalizatu be-harra dago, lanean azaldu dugun moduan, honek eragin zuzena duelako osasun profesionalen jarreran eta he-riotza prozesuan dauden pertsoneri eskaintzen diegun arretan. Gizartea martxan jarri da normalizazio hau lort-zeko, azkenaldian dolauren inguruko eta bizitzaren amaieraren inguruko publikazio eta gida asko sortu bai-tira.

Testu honek zentzua du osasunaren eredu bio-psiko-sozio-espirituala onartzen badugu. Hau zainketa aringa-rrietan aplikatzen badugu Saundersek proposatu zuen “erabateko minaz” ari gara. Zainketa aringarriak gara-pen bidean dagoen arloa da. Gaur egun nahiko ondo kontrolatzen ditugu arlo fisikoa, psikologikoa eta so-ziala; baina arlo espiritualak lanketa sakonago eta zai-lago bat behar du erlijioa alde batera utzi duen gizartean. Bizitzaren amaierako arreta espirituala arreta integratu eta oso baten parte da eta honen helburua he-riotza duin eta baketsua ahalbidetzea da. Garrantzitsua da erlijioa espiritualtasuna lantzeko bide bat dela ulert-zea, baina, ez da bakarra. Ez dugu erlijioa gutxietsi behar, bizitzaren amaierak garrantzia handia hartzen baitu fe-dedunentzat eta kasu hauetan behar erlijiosoak kontuan izan beharko ditugu eta erlijioak gaixoarentzat duen era-gina aztertu.

Bizitzaren amaieran ohikoa da behar espiritualak azalera-tzea, gehienetan norbere buruari egindako erant-zun konplexuko galdera bezala. Medikuoak eta beste osa-sun profesionalak behar hauen gainean ere erantzukizuna dugu gaixoak lagundu nahi baditugu eta haien sufrimendua arindu. Horretarako, hainbat tresna garatu dira, beharrak antzemateko eta sakonago aztert-

zeko modu terapeutiko batean. Bereziki erabilgarria da GES galdetegia, gure kultura eta gizartera egokituta ego-teaz gain baliagarria dela frogatu delako. Dena den, kon-tuan izan behar dugu galdetegi hauek ez direla baliogarriak paziente guztientzat eta espiritualtasuna oso barneko arloa dela, beraz, artikulua honetan landu diren tresnak gure jarrera bideratzeko baliagarriak izan daitezke, baina, pazienteen arabera bereizi behar da eta kontu handiz ibili iatrogenia ekiditeko.

Tresna eta baliabide hauek gure eguneroko prakti-kan barneratuz gero, harreman sendoago eta terapeuti-koagoak lortuko ditugu gaixoei. Horrez gain, bizitzaren amaieran lehen mailako arreta espirituala es-kaini ahal izateko, lehendik norberaren espiritualtasuna eta heriotza lantzea ezinbestekoa da. Gainera, espiritua-ltasuna lantzea ona da profesionalen bokazioa indart-zeko.

Honekin lotuta heziketaren garrantzia azpimarratu nahi dugu. Gizakia berez izaki espirituala da, baina, gi-zaki guztiek ez dute espiritualtasun hori modu berean ezta maila berean ere garatzen.

Heriotza ez da arazo bat, arazoek irtenbidea baitute; heriotza misterio bat da. Heriotza gure giza egoeraren errealitatea da eta beraz, laguntza espirituala zainketa aringarrietan ez da zerbait konpontzera bideratuta egon behar, zainketara baizik. Horrez gain, gogoan badugu ezagutzen dugun existentzia amaigabea dela eta gure izatea gorenko errealitate baten parte dela, hurrengo onartzeko gai izango gara: heriotza jaiotzaren ondorioa dela eta heriotzari kontra egitea, ekidinezina denean su-frimendua areagotzen duela.

Autoretza aitortpena

I. Serranok azterketa bibliografikoa egin zuen, baita idat-ziaren lehenengo zirriborroa ere. I. Serranok eta A. Jau-regik emaitzak interpretatu zituzten eta testua gaibegiratu zuten publikaziorako. I. Serrano da artiku-luaren arduraduna.

Finantziaketa

Finantziaketa gabe.

Interes gatazkak

Autoreek interes gatazkarik ez dutela adierazten dute.

Bibliografia

- 1 ABC [Web orria]. Madrid: D. Olmo, G. ; 01-11-2013 [fecha de acceso: 11-02-2017]. Sociedad: “La muerte, el tabú que más duele”. Hemen eskuragai: <http://www.abc.es/sociedad/20131101/abci-muerte-tabu-cuidados-paliativos-201310311626.html>.
- 2 Saunders C. Velad conmigo: inspiración para una vida en cuidados paliativos. Houston: IAHP Press. 2011.
- 3 Benito E, Barbero J, Dones M. Espiritualidad en clínica: una propuesta de evaluación y acompañamiento espiritual en cuidados paliativos. Madrid: SECPAL; 2014.
- 4 Engel G. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. Science. 1977; 196:129-136.

- 5 Gomis C, Benito E, Barbero J. Glosario. In: Benito E, Barbero J, Payas A, editores. El acompañamiento espiritual en cuidados paliativos. Una introducción y una propuesta. SECPAL. Madrid: Aran Ediciones, S.L.; 2008.
- 6 WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 804. Geneva: WHO, 1990. Hemen eskuragai: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39524/1/WHO_TRS_804.pdf
- 7 Puchalsky C, Ferrell B, Virany R, Otis-Green S, Baird P, Bull J, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: The report of the Consensus Conference. *Journal of Palliative Medicine*. 2009;12: 885-904.
- 8 Barreto, P, Fombuena, M., Diego, R., Galiana, L., Oliver, A., & Benito, E. Bienestar emocional y espiritualidad al final de la vida. *Medicina Paliativa*. 2015; 22(1), 25-32.
- 9 Benito E., Bátiz J., Santamaría J. Conclusiones de la IX Jornada Nacional SECPAL Mallorca 2011. *Medicina Paliativa*. 2011; 18(2), 43-45.
- 10 Rudilla, D., Oliver, A., Galiana, L., Barreto, P. Espiritualidad en atención paliativa: evidencias sobre la intervención con counselling. *Psychosocial Intervention*. 2015; 24(2), 79-82.
- 11 Benito E, Dones M, Barbero J. El acompañamiento espiritual en cuidados paliativos. *Psicooncología*. 2016; 13(2-3), 367-384.
- 12 Brunjes, G. B. Practical Approaches to Spiritual Pain. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2010; 11, 37.
- 13 Evangelista, C. B., Lopes, M. E. L., Costa, S. F. G. D., Batista, P. S. D. S., Batista, J. B. V., Oliveira, A. M. D. M. Palliative care and spirituality: an integrative literature review. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2016; 69(3), 591-601.
- 14 Barbero J, Gomez-Batiste X, Maté J, Mateo D. Manual para la atención psicosocial y espiritual a personas con enfermedades avanzadas: intervención psicológica y espiritual. *Obra Social la Caixa*; 2016. Hemen eskuragai: <http://www.neorgsite.com/lacaixa/intervencion-psicologia/>.
- 15 WHO. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Report of a WHO Expert Committee. Technical Report Series 804. Geneva: WHO, 1990. Hemen eskuragai: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39524/1/WHO_TRS_804.pdf.
- 16 EATWOT's International Theological Commission. Religion and Ecology in this Hour of Planetary Emergency. *Voices*. 2011; 1, 1-326.
- 17 Frank, V. E. Ante el vacío existencial. Hacia una humanización de la psicoterapia. Barcelona: Herder, 1990.
- 18 Rufino M. Las necesidades espirituales como elementos en el bienestar del paciente paliativo [Doktoretza tesia]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2015.
- 19 Balboni M, Sullivan A, Amobi A. et al. Why is spiritual care infrequent at the end of life? Spiritual care perceptions among patients, nurses, and physicians and the role of training. *Journal of Clinical Oncology*. Feb 2013; 30(4): 462-467.
- 20 Selman L, Speck P, Gysels M, Agupio G, Downing J. et al. "Peace" and "life worthwhile" as measures of spiritual well-being in African palliative care: a mixed-methods study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013;11(94); 1-12.
- 21 Maté J, Juan E. ¿Qué dicen los expertos sobre las necesidades espirituales?: Revisión bibliográfica. In: Benito E, Barbero J, Payas A. El acompañamiento espiritual en cuidados paliativos: Una introducción y una propuesta. SECPAL. Madrid: Aran Ediciones, S.L.; 2008.
- 22 Thieffrey JH. Necesidades espirituales del enfermo terminal. *Labor Hospitalaria*. 1992; 24 (225-226): 222-36.
- 23 Barbero J. Detección, exploración y evaluación espiritual. En: Libro de ponencias: IX Jornada Nacional de la SECPAL, Espiritualidad en clínica. Palma de Mallorca; SECPAL. 2011; 79-80.
- 24 Puchalski C, Romer AL. Taking a spiritual history allows clinicians to understand patients more fully. *Journal of Palliative Medicine*. 2000;3(1): 129-137.
- 25 Maugans TA. The SPIRITual history. *Archives of Family Medicine*. 1995; 5 (1): 11-16.
- 26 Kristeller JL, Rhodes M, Cripe LD et al. Oncologist Assisted Spiritual Intervention Study (OASIS): patient acceptability and initial evidence of effects. *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2005; 35(4): 329-47.
- 27 Barbero J, Esperón I. Las actitudes como herramientas claves para el acompañamiento. In: Benito E, Barbero J, Dones M. Espiritualidad en clínica: una propuesta de evaluación y acompañamiento espiritual en cuidados paliativos. Madrid: SECPAL; 2014.
- 28 Galiana L, Oliver A, Barreto P. Recursos en evaluación y acompañamiento espiritual. Revisión de medidas y presentación del cuestionario GES. In: Benito E, Barbero J, Dones M. Espiritualidad en clínica: una propuesta de evaluación y acompañamiento espiritual en cuidados paliativos. Madrid: SECPAL; 2014.
- 29 Rimponché S. El libro tibetano de la vida y la muerte. Barcelona: Urano, 2006.
- 30 Rudilla D, Oliver A, Galiana L, Barreto P. Espiritualidad en atención paliativa: evidencias sobre la intervención con counselling. *Psychosocial intervention*. 2015; 24: 79-82.
- 31 Barbero J, Giró R, Gomis C. El acompañamiento espiritual. En: Gomis C, Benito E, Barbero J. Glosario. In: Benito E, Barbero J, Payas A, editores. El acompañamiento espiritual en cuidados paliativos. Una introducción y una propuesta. SECPAL. Madrid: Aran Ediciones, S.L.; 2008; 85-87.



Disfunción y rechazo en trasplante renal asociado a haplotipos

Juan Carlos H Hernández-Rivera^a, Jaime González-Ramos^b, María Juana Pérez-López^c, Luis Enrique Álvarez-Martínez^c, Mariana Salazar-Mendoza^d, José Paniagua-Sierra^e

(a) Servicio de Nefrología. Hospital General de Zona N.º 8, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México

(b) Laboratorio de Reumatología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. México

(c) Servicio de Nefrología. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. México

(d) Servicio de Urgencias. Hospital Regional "Licenciado Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México. México

(e) Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México. México

Recibido el 15 de julio de 2017; aceptado el 27 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

HLA.
Alelos.
Rechazo agudo.
Disfunción de injerto.

Resumen:

Introducción: Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad identifican las células del organismo y las no propias. Los factores de riesgo inmunológicos son: la incompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigens), la subóptima inmunosupresión, anticuerpos citotóxicos elevados, retrasplante.

Objetivo: Determinar la frecuencia de disfunción y rechazo agudo asociado al número de haplotipos compartidos en trasplante renal.

Material y métodos: Estudio descriptivo, sin intervención, longitudinal en pacientes de trasplante renal de 2008 a 2014. Se recabaron HLA en receptor y donador, revisando creatininas al egreso, 6, 12, 18 y 24 meses, rechazo agudo (diagnosticado con criterios histológicos vigentes) y disfunción de injerto. Para determinar la asociación de variables dicotómicas con variables intervalar (correlación biserial puntual).

Resultados: Se analizaron 388 trasplantes de donador vivo en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. La frecuencia de disfunción del injerto renal se presentó en el 30.4%. El mayor número de disfunción fue de 32.7% en el grupo de 0 haplotipos compartidos. La frecuencia de rechazo en 10.1%. Siendo más en 0 haplotipos compartidos con 16.3%

Conclusiones: En nuestro estudio no se encontró asociación entre el número haplotipos

compartidos con los episodios de rechazo o disfunción de injerto renal. Pero si con la elevación de creatinina y los meses de presentación de dichas alteraciones.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

HLA.
Alleles.
Acute rejection.
Graft dysfunction.

Dysfunction and rejection in kidney transplant associated with haplotypes

Abstract:

Introduction: The antigens of the major histocompatibility complex identify the cells of the organism and the non-own cells. Immunological risk factors are: HLA (Human Leucocyte Antigens) incompatibility, suboptimal immunosuppression, elevated cytotoxic antibodies and retransplantation.

Objective: To determine the frequency of acute dysfunction and rejection associated with the number of haplotypes shared in renal transplantation.

Material and methods: Descriptive study without longitudinal intervention in renal transplant patients from 2008 to 2014. HLA was collected in recipient and donor, reviewing creatinine at discharge, 6, 12, 18 and 24 months, acute rejection (diagnosed with current histological criteria) and graft dysfunction. To determine the association of dichotomous variables with intervalar variables (biserial point correlation).

Results: A total of 388 live donor transplants were analyzed at La Raza National Medical Center Specialties Hospital. The frequency of renal graft dysfunction was presented in 30.4%. The greatest number of dysfunction was 32.7% in the group of 0 shared haplotypes. The rejection frequency was 10.1%. Being more than 0 shared haplotypes with 16.3%

Conclusions: In our study we found no association between the number of haplotypes shared with episodes of renal graft rejection or dysfunction. But, It was found with the increase in creatinine and the months of presentation of these alterations.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula. El elevado polimorfismo genético del CMH permite un gran número de combinaciones de estas moléculas y la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos haplotipos y alelos es extremadamente baja. Los sistemas de histocompatibilidad, por tanto, juegan un papel muy importante en el desarrollo y función del sistema inmunitario, gracias a su capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T encargados de la defensa¹⁻³.

Debido a su implicación en el rechazo de aloinjertos (éste ocurre cuando la respuesta inmunitaria del receptor contra el tejido extraño se induce por los antígenos presentes en el injerto pero ausentes en el receptor), la incompatibilidad es aún hoy un problema principal en el trasplante^{2, 4-5}. Las secuelas inmunológicas de un injerto incompatible pueden no solamente incluir una disminución en la supervivencia del injerto en trasplante de órganos sólidos, además, pueden ocurrir fenómenos de sensibilización mediante la formación de aloanticuerpos HLA que pueden ser lesivos para el futuro del trasplante. Entre los factores de riesgo inmunológicos que se han sugerido para la mala evolución del trasplante renal estarían, la incompatibilidad HLA, la subóptima in-

munosupresión, anticuerpos citotóxicos elevados, re-trasplante y aparición de rechazo agudo. Entre los factores de riesgo no inmunológicos tendríamos, la raza, edad y sexo del donante, el status del donante (tiempo de isquemia), hipertrigliceridemia, hipertensión arterial e infección por CMV⁶⁻⁸.

La consecuencia directa de trasplantar un paciente con anticuerpos anti-HLA frente al donante (DSA-anticuerpos donante específico) sería un rechazo hipera-gudo^{3, 9-12}; como se demostró hace muchos años, por lo tanto, la identificación correcta de la especificidad frente a la que reacciona un individuo y la realización de la prueba cruzada pretrasplante es clave. Los estudios actuales van dirigidos a la generación de anticuerpos post-trasplante como medidores del rechazo vascular acelerado corticorresistente y del rechazo crónico del aloinjerto. En cuanto a la compatibilidad HLA, el número de episodios de rechazo agudo en trasplante renal se ha asociado en la bibliografía al grado de incompatibilidad para HLA-DR, así como se ha observado una correlación beneficiosa entre la mejor compatibilidad HLA (tanto HLA-DR como HLA-A y -B) con la supervivencia a largo plazo del injerto^{2, 13-14}. Existen gran cantidad de artículos y trabajos que demuestran estos hechos. De esta manera, la diferencia entre la mayor y menor compatibilidad a 10 años es de un 20% y, a 20 años, un 25%. Existen varios factores que pueden afectar el papel de la compatibilidad HLA como son: efecto centro, pacientes sensi-

Tabla I
Parentesco de los receptores renales

Parentesco	Número	Porcentaje
Madre / Padre	238	61.3
Hermano/a	123	31.7
Emocionalmente relacionado	14	3.6
Primo/a / tío/a	9	2.3
Hijo/a	4	1.1
TOTAL	388	100

bilizados, calidad del riñón donado, edad del paciente, entre otros.

La destrucción de un aloinjerto por el sistema inmunitario del receptor tiene lugar en dos fases bien diferenciadas: una fase inicial en la que se produce el reconocimiento de las células del injerto como extrañas (fase de reconocimiento o fase de inducción de la respuesta) y una segunda fase en la que se produce la activación de los mecanismos de destrucción del injerto (fase efectora)^{4,15}.

En el trasplante renal existe correlación de la supervivencia del injerto con la compatibilidad HLA-A, -B y -DR está plenamente demostrada a 5 años (0-1 incompatibilidades 90% de supervivencia frente a 6 incompatibilidades 70% de supervivencia)^{2,5}.

El curso clínico del trasplante renal, reflejado por el número de rechazos agudos, cantidad de terapia inmunosupresora y costo de hospitalización, también se ha visto influido negativamente por la incompatibilidad HLA. De tal manera, en el caso del trasplante renal, la determinación de los antígenos y haplotipos HLA en donante y receptor es obligatoria, dada la relación incuestionable entre su compatibilidad y la evolución del injerto: la supervivencia del injerto a largo plazo disminuye cuanto mayor sea el número de incompatibilidades HLA.

El proceso de rechazo celular es lo que se conoce como rechazo agudo. Este rechazo está mediado fundamentalmente por la reacción de las células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano trasplantado. El reconocimiento de estos aloantígenos pone en marcha la liberación de IL-1 y de IL-2, con la consiguiente activación y proliferación de células CD4 y CD8. La mayoría de los rechazos agudos se producen en los primeros meses postrasplante. En general, estos episodios de rechazo se asocian a alteraciones funcionales del órgano en cuestión, como por ejemplo aumento de las cifras de creatinina plasmática en el trasplante renal. Pero la biopsia es el método más fiable y objetivo de diagnosticar el rechazo agudo^{4,16-18}.

Por ello resulta interesante realizar una correlación de nuestra población con la finalidad de determinar la importancia de las compatibilidades HLA por haplotipos compartidos en la disfunción del injerto y el rechazo del mismo.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, sin intervención, lon-

gitudinal en pacientes que recibieron trasplante renal mediante la revisión del expediente clínico de pacientes de trasplante renal de donador vivo en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 al 28 de febrero de 2014.

Se incluyeron pacientes postrasplantado de donador vivo que contaran con determinación de HLA y eventos documentados de rechazo agudo por biopsia y disfunción del injerto. Se eliminaron pacientes con pérdida de derechohabencia al IMSS, pérdida de seguimiento o que fallecieron por causas no relacionadas al rechazo o disfunción renal.

Se consideró en receptor y donador, edad, sexo, parentesco, HLA, niveles de creatinina postrasplante, 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento, para documentar los episodios de rechazo agudo y disfunción de injerto renal.

En cuanto al análisis estadístico, se realizó un análisis univariado con medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, cuartiles). Para la determinación de la asociación de variables dicotómicas con variables intervalar se realizó correlación biserial puntual. Se estableció como valor significativo un valor de $p \leq 0.05$. Se utilizó con el programa estadístico SPSS versión 21.

Resultados

Se realizó un estudio retrospectivo de 388 trasplantes renales. De los receptores: 239 pertenecían al género masculino (61.6%) y 149 mujeres (38.4%). Y de los donadores los progenitores representaron 238 (61.3%) por lo que el mayor número de haplotipos compartidos fue de uno. Resto de parentesco con los receptores se comentan en la tabla I.

El comportamiento de la creatinina, en cuanto a la elevación en caso de rechazo o disfunción del injerto, también se vio modificada acorde a las compatibilidades por haplotipos. Del mismo modo el tiempo de presentación del rechazo y/o la disfunción del injerto renal presenta una clara tendencia a ser más tardíos conforme más haplotipos compartan. Ver tabla II.

El porcentaje de rechazo y de disfunción por haplotipos también mostro una tendencia a ser más prevalente en quienes tenían menos compatibilidades, aunque sin una significancia estadística (consideramos que con un tamaño de muestra mayor, tomaría significancia estadística, debido a lo notorio de los resultados

Tabla II
Niveles de creatinina y meses de presentación del rechazo por número de haplotipos

		Mediana (*)	Q25-75 (*)
Elevación de Creatinina (mg/dl)	Global	0.6	0.4-0.98
	0 haplotipos	1.55	0.58-2.37
	1 haplotipo	0.7	0.39-1.15
	2 haplotipos	0.4	0.36-0.60
Tiempo de rechazo postrasplante (meses)	Global	9	ene-15
	0 haplotipos	3	1-9.5
	1 haplotipo	9	1-14.5
	2 haplotipos	16	14-16.5

(*) $X^2 p < 0.0378$.

por porcentaje); estos valores son mostrados en la tabla III. El total de rechazos fue de 39 de los 388 trasplantes.

Por último, se analizaron los resultados de las biopsias y el grado de fibrosis intersticial y atrofia tubular (IF/TA); así como el grado de severidad presentado acorde a las compatibilidades por haplotipos. Ver tabla IV.

Discusión y conclusiones

En nuestro estudio observamos que la gran mayoría de los trasplantes comparten un haplotipo (312 de 388; 80.14%) debido a que los padres fueron quienes más donaron. Se mostró de forma muy importante con una significancia estadística adecuada: a) la elevación de creatinina fue mayor en los trasplantes que no compartían ningún haplotipo (Mediana de 1.55mg/dl) en comparación con los que compartían los 2 haplotipos (Mediana de 0.4 mg/dl); b) Del mismo modo, se observó que la presencia de rechazo se presenta de forma más temprana con menor número de compatibilidades en contraste con los trasplantes que tienen ambos haplotipos iguales (3 vs 16 meses del trasplante al momento del rechazo corroborado por biopsia).

En 1966, Terasaki et al reportaron la asociación entre los resultados de trasplantes con órganos de donante cadáver y la compatibilidad HLA donante-receptor. Desde entonces ha mejorado la comprensión de las bases inmunológicas de la relación incompatibilidad HLA-re-

chazo del injerto en sus niveles celular, molecular y genético. Actualmente siguen en controversia el real impacto de la histocompatibilidad en la sobrevida del injerto, y especialmente, la selección de pacientes receptores de órganos basada en compatibilidad HLA. La discusión de estos aspectos es debido, entre otros hechos, a la notoria mejoría en la sobrevida asociada a las nuevas drogas inmunosupresoras fundamentalmente tras la introducción de los anticalcineurínicos, así como los esquemas de inducción y tratamiento que son individualizados para cada paciente.

En cuanto al mayor número de rechazos y eventos de disfunción de los injertos, nuestro estudio también mostró una clara tendencia respecto al número de compatibilidades por haplotipos (Tabla IV); siendo más en las personas que menos haplotipos compartieron (la significancia estadística se vio limitada; consideramos significancia aumentando el tamaño de la muestra).

Del mismo modo es evidente la tendencia a mayor severidad en el rechazo corroborado por biopsia con menor compatibilidad y mayor fibrosis intersticial con atrofia tubular. A la luz de nuestras limitaciones consideramos que los sistemas de identificación de HLA no son los óptimos y la pérdida de los injertos, muy particularmente las pérdidas crónicas con elevación de creatinina, apuntan a que hace falta identificar otras causas de pérdida crónica.

Tabla III
Eventos de rechazo y disfunción del injerto de acuerdo al número de haplotipos compartidos

Haplotipos	0	1	2	Total
Número de trasplantes	49	312	27	388
Rechazos *	8 (16.3%)	30 (9.6%)	1 (3.7%)	39 (10.1%)
Disfunción +	16 (32.7%)	96 (30.8%)	6 (22.2%)	118 (30.4%)

* $X^2 p < 0.178$; + $X^2 p < 0.294$.

Tabla IV
39 rechazos con su grado de severidad e IF/TA por haplotipos

Tipo de rechazo	IA	IB	IIA	IIB	Total
0 haplotipos	3	1	2	2	8
1 haplotipo	15	8	4	3	30
2 haplotipos	1	0	0	0	1

IF/TA (*)	Sin	I	II	III	Total
0 haplotipos	4	4	0	0	8
1 haplotipo	19	11	9	1	30
2 haplotipos	2	1	0	0	1

* fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Concluimos que en el estudio se observó que entre menor número de compatibilidades por haplotipos es evidente la tendencia a cursar con mayor número de rechazos y eventos de disfunción; presentación más temprana en tiempo; mayor elevación de los niveles de creatinina y por último, rechazo más severo y mayor grado de fibrosis en el tejido renal.

Sin embargo, apoyamos que en el trasplante renal no solamente está implicada la compatibilidad HLA, sino también una situación multifactorial, desde las condiciones físicas y bioquímicas del receptor y donador, terapia de inducción e inmunosupresión, así como lo aún desconocido, ya que consideramos que aún falta mucho por descubrir respecto a la inmunología del trasplante. La tasa de rechazos es mayor que lo esperado de los trasplantes renales de donador vivo y en el resultado influyeron las técnicas no óptimas de la identificación del HLA y la disponibilidad de causas inmuno-infecciosas (Citomegalovirus, virus BK, por Epstein Barr, etc.).

Bibliografía

- Iáñez E. Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC). Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. España.
- Muro M, Alvarez M, Moya M. Histocompatibilidad en Trasplantes. Capítulo 39.
- Parrilla P, Ramirez P. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Aran ediciones 2008.
- Salzano M. Molecular Variability in Amerindians: Widespread but Uneven Information. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 2002 74 (2); 223-263.
- Jaime Pérez JC. Biología del sistema de antígenos leucocitarios humanos y su importancia en trasplantes. *Medicina Universitaria* 2001; 3 (12): 149-52.
- Torrez SJ, Torrez SJ, Espinoza DE, Gutiérrez MJ. Sobrevida del injerto en pacientes con trasplante renal en un centro hospitalario. *Gac Med Bol*. 2011, vol.34, n.2, pp. 87-90.
- Rostami Z, Shafiqhiee N, Mahdi M, Einollahi B. Influence of Donors and Recipients HLA Typing on Renal Function Immediately After Kidney Transplantation. *Nephro Urol Mon*. 2013 November; 5(5): 988-91.
- Norman DJ. Primer on Transplantation. Second edition. New Jersey, USA: American Society of Transplantation National Office. 2001.
- Class F, Roelen D, Mulder A, Doxiadis I, Oudshoorn M, Heemskerk M. Differential immunogenicity of HLA Class I alloantigens for the humoral versus the cellular immune response: "Towards tailor-made HLA mismatching". *Hum Immunol*. 2006. 67; 424-9.
- Cortes L, Baltazar L, Lopez M, Olivares N, Ramos C, Salazar M. HLA class II haplotypes in Mexican systemic lupus erythematosus patients. *Hum Immunol*. 2004. 65; 1469-76.
- Horton R, Gibson R, Coggill P, Miretti M, Allcock R, Forbes S, et al. "Variation Analysis and Gene Annotation of Eight mhc Haplotypes: The mhc Haplotype Project", *Immunogenetics*. 2008. 60 (1); 1-18.
- Prugnolle F, Manica A, Charpentier M, Guégan J, Guernier J, Balloux J. "Pathogen-Driven Selection and Worldwide HLA Class I Diversity", *Current Biology*. 2005. 15 (11); 1022-1027.
- Kaneko K, Ishigami S, Kijima Y, Funasako Y, Hirata M, Okumura H, et al. "Clinical Implication of HLA Class I Expression in Breast Cancer", *BMC Cancer*. 2011. 11; 454.
- Ding B, Lundström E, Seielstad M, Plenge R, Oksenberg J, Gregersen P, Alfredsson L. "Different Patterns of Associations with Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive and Anti-Citrullinated Protein Antibody-Negative Rheumatoid Arthritis in the Extended Major Histocompatibility Complex Region", *Arthritis and Rheumatism*. 2009. 60 (1); 30-38.
- Novembre J, Han E. "Human Population Structure and the Adaptive Response to Pathogeninduced Selection Pressures", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. 2012. 367 (1590); 878-886.
- Yunis E, Larsen C, Fernández M, Zuheir L, Romero T, Chester A. "Inheritable Variable Sizes of dna Stret-

- ches in the Human mhc: Conserved Extended Haplotypes and their Fragments or Blocks", *Tissue Antigens*, 2003; 62 (1), 1-20.
- 17 Cao Q, Xie D, Liu J, Zou H, Zhang Y, Chen P. HLA Polymorphism and Susceptibility to End-Stage Renal Disease in Cantonese Patients Awaiting Kidney Transplantation. 2014. 9 (3); 1-6.
 - 18 Flores J, Portilla F, Delgado B, Octavio M, Benítez R, González A, Bazán A. Marcadores de susceptibilidad en pacientes trasplantados de riñón del Hospital Juárez de México. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74(4):219-225.
 - 19 Brito-García A, Gutiérrez GF, Trujillo AY, Peña FN, Barberia TD, et al. Anticuerpos anti-HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica en espera de trasplante renal. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2012; 28(3): 275-281
 - 20 Arrazola GA, Martínez JC. Histocompatibilidad en el programa donación cadáver para trasplante renal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44 (Supl 2): 19-23.

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2018;115(2):83-95



Aportación del uso medicinal de los derivados del cannabis: una revisión de su potencial eficacia clínica y riesgos

Juan José Zarranz-Imirizaldu^a, María Luisa Franco-Gay^b, Guillermo López-Vivanco^c, Javier Ogando-Rodríguez^d, Juan del Arco-Ortiz de Zárate^e

(a) *Presidente de la Sección de Neurología. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(b) *Presidenta de la Sección de Dolor. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(c) *Presidente de la Sección de Oncología Médica. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(d) *Presidente de la Sección de Toxicomanías. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(e) *Presidente de la Sección de Farmacia. Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

Recibido el 5 de marzo de 2018; aceptado el 3 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Derivados de cannabis.
Potencial terapéutico.
Eficacia clínica.
Seguridad.

Resumen:

La utilización de los derivados de cannabis como agentes terapéuticos, suscita a día de hoy un amplio debate científico y social. Se dispone de algunos derivados de cannabis sintéticos aprobados por las agencias reguladoras de medicamentos con indicaciones clínicas como náuseas y vómitos en el paciente oncológico, o tratamiento del dolor entre las más importantes.

El objetivo del trabajo es la revisión, basada en el conocimiento científico actual, del potencial uso terapéutico, en términos de eficacia clínica y seguridad, de los derivados de cannabis en diferentes situaciones clínicas, especialmente asociadas al tratamiento de dolor, tratamiento de base y/o coadyuvante en procesos cancerosos, así como tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Para todas estas áreas en el momento actual, la investigación clínica sobre la utilización de los derivados de cannabis naturales o sintéticos es escasa, por lo que se recomienda promoverla con estudios clínicos controlados de acuerdo a las normativas de las agencias reguladoras del medicamento. Deben ser estudios que, además de aportar conocimiento sobre la eficacia y seguridad de estos productos, demuestren la forma de administración más efectiva para su uso, los componentes activos más adecuados (Delta-9-tetrahidrocannabinol, cannabidiol), y la repercusión clínica de su asociación con otros fármacos.

En conclusión, solo el incremento en el conocimiento científico de las propiedades terapéuticas de los derivados de cannabis puede ayudar a su legalización con fines medicinales.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cannabis derivatives.
Therapeutic potential.
Clinical efficacy.
Safety.

Contribution of the medicinal use of cannabis derivatives: a review of their potential clinical efficacy and risks

Abstract:

The use of cannabis derivatives as therapeutic agents raises today a broad scientific and social debate. There are some synthetic cannabis derivatives approved by drug regulatory agencies with clinical indications such as nausea and vomiting in cancer patients, or pain treatment among the most important.

The objective of the work is the review, based on current scientific knowledge, of the potential therapeutic use, in terms of clinical efficacy and safety, of cannabis derivatives in different clinical situations, especially associated with the treatment of pain, basic treatment and / or coadjuvant in cancerous processes, as well as treatment of neurological and psychiatric diseases.

For all these areas, at the present time, clinical research on the use of natural or synthetic cannabis derivatives is scarce, so it is recommended to promote it with controlled clinical studies according to the regulations of international drug regulatory agencies. It should be studies that, in addition to providing knowledge on the efficacy and safety of these products, demonstrate the most effective form of administration for therapeutic use, the most appropriate active components (Delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol), and the clinical impact of its association with other drugs.

In conclusion, only the increase in scientific knowledge of the therapeutic properties of cannabis derivatives can help their legalization for medicinal purposes.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA HITZAK

Kannabisaren deribatua.
Potentzial terapeutikoa.
Eraginkortasun klinikoa.
Segurtasuna.

Kannabisaren deribatuen balioa sendagarri gisa: Eraginkortasun kliniko potentziala eta arriskuen berrikuspenas

Laburpena:

Gaur egun, kalamutik eratorritako produktuen erabilera terapeutikoak eztabaida sutsuak sorrarazten ditu zientzialarien artean eta gizartean oro har. Medikamentuak erregulatzen dituzten agentziek kannabisaren deribatu sintetiko batzuk onartu dituzte indikazio klinikoetarako, besteak beste, goragaleak eta gorakadak ekiditeko paziente onkologikoengan edo minaren tratamenduan.

Lan honen helburua, gaur egungo ezaguera zientifikoa oinarrituta, kannabisaren deribatuen eraginkortasun klinikoaren eta segurtasunaren berrikuspena egitea da egoera kliniko ezberdinetan (bereziki erlazionatuak minaren tratamenduarekin, minbiziaren oinarritako tratamenduarekin edo/eta tratamendu laguntzailearekin, baita gaixotasun neurologiko eta psikiatrikoen tratamenduarekin ere).

Gaur egun, aipatutako arlo guztietan, kannabisaren deribatu naturalen edo sintetikoaren erabilera buruzko ikerkuntza kliniko eskasa da. Beraz, sustatzea gomendatzen da, medikamentuak erregulatzen dituzten agentzien arautegiaren arabera kontrolatutako ikerketa klinikoak eginez. Ikerketa hauek, produktuen segurtasunari eta eraginkortasunari buruzko jakintza sakontzeaz gain, frogatu beharko lukete zeintzuk diren administrazio-biderik eraginkorrenak produktuak emateko orduan, zeintzuk diren osagai aktiborik egokienak (Delta-9-tetrahydrocannabinola, cannabidiola...), eta zer-nolako ondorio klinikoak izango lirateken beste farmako batzuekin batera hartzean.

Laburbilduz, Kannabisaren deribatuen propietate terapeutikoen gaineko jakintza zientifikoa handitzea guztiz ezinbestekoa da produktuok helburu terapeutikoekin legezatzeko.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

I. Antecedentes

El término “derivados de cannabis” se refiere a los extractos naturales de la planta *Cannabis sativa* que crece de forma silvestre en muchas partes del mundo, así como a los preparados sintéticos ahora existentes¹.

Aunque en 2018, se esté debatiendo en medios científicos y sociales el potencial interés del uso medicinal de los derivados de cannabis, tanto de origen natural como sintético, la planta original se conoce desde hace 10.000 años en prácticamente todas las culturas a partir

del descubrimiento de la agricultura. En China, India, África, Turquestán y Arabia, se utilizaban todos los elementos de la planta (semillas, raíces, fibra y hojas) para diferentes usos domésticos como construcción, creación de tejidos y papel o alimento para los animales. Asimismo, era utilizada con fines medicinales para el tratamiento de enfermedades como el paludismo, el beriberi, las constipaciones, los dolores reumáticos, cefaleas, los padecimientos femeninos y otras enfermedades. Se creía que agilizaba la mente, mejoraba el juicio, bajaba la fiebre y prolongaba la vida. Ya Galeno, basándose en los trabajos de Dioscórides, médico griego, recomendaba el cáñamo silvestre para tratar quistes y tumores. Su mayor difusión y utilización se debe a los árabes.

Desde el punto de vista académico, con la llegada del método científico, se comenzó a estudiar en Francia a finales del siglo XVIII, pero es en el siglo XIX cuando se popularizó como estimulante, sedativo y calmante. En 1860, se creó en EE.UU. el primer comité de médicos para estudiar sistemáticamente sus usos y propiedades²⁻⁴. Hasta 1964 no se aisló el Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), principal responsable de las propiedades psicoactivas y farmacológicas de los extractos de marihuana⁵. A partir de ese momento, las informaciones científicas sobre los derivados cannabinoides van apareciendo. En 1990, se identifica y clona el primer receptor específico para cannabinoides (CB1) densamente expresado en el sistema nervioso central⁶. Posteriormente se identifica y clona un segundo receptor para cannabinoides (CB2) localizado fundamentalmente en el sistema nervioso periférico y relacionado con el sistema inmune⁷. El descubrimiento de estos receptores promovió la búsqueda de compuestos endógenos capaces de activarlos y, así, se identificaron los ligandos endógenos o endocannabinoides, siendo los más conocidos la anandamida⁸ y el 2-araquidonil glicerol (2-AG)⁹. Todo esto dio origen a la identificación del denominado sistema endocannabinoide, responsable de los efectos del Δ^9 -THC en el organismo.

La investigación sobre cannabinoides se frenó en los años 20 del siglo XX con la ley seca y, desde 1970, la marihuana está catalogada como droga ilegal. A pesar de eso, es la tercera droga más consumida en el mundo después del alcohol y el tabaco¹⁰. En el siglo XXI, con una mayor aceptación acerca de las "posibles" propiedades beneficiosas de la planta, y cambios en la legislación en varios países, se ha incrementado la investigación con fines medicinales de los derivados de cannabis, gracias, entre otras cosas, a las iniciativas de los propios pacientes.

El uso medicinal de los derivados de cannabis y sus componentes, naturales y sintéticos, se refiere a su consumo para tratar una enfermedad o aliviar los síntomas, bajo supervisión profesional. La falta de información sobre el equilibrio entre los efectos beneficiosos y los riesgos de estos derivados, la escasez de ensayos clínicos y las restricciones médico-legales todavía presentes en muchos países, hace necesaria la formación y desarrollo de estrategias que faciliten tanto su investigación como la evaluación de su aplicación terapéutica^{4,10}.

II. Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide, a través de los receptores CB1 y CB2 (con una amplia distribución en el organismo), los endocannabinoides (anandamida y 2-araquidonilglicerol) y la maquinaria enzimática necesaria para sus síntesis y degradación, representa un sistema de señalización muy importante en la regulación de numerosas funciones fisiológicas^{11,12}.

Los receptores CB1 están localizados fundamentalmente en el sistema nervioso central, aunque también se ha descrito su presencia en algunos tejidos periféricos, tales como adipocitos, leucocitos, bazo, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, riñón vejiga, órganos reproductivos, aparato musculo esquelético y piel. La expresión de CB1 es escasa o inexistente en el tronco cerebral, en la médula y el tálamo, lo que puede explicar el bajo riesgo de depresión respiratoria y muerte por sobredosis de los derivados de cannabinoides. A diferencia de los receptores CB1, los receptores CB2 están distribuidos en el sistema nervioso periférico, localizándose principalmente en las distintas células del sistema inmune (macrófagos, monocitos, neutrófilos, linfocitos B) y en menor cantidad en hueso e hígado. No obstante, existen algunas evidencias de localización central de los receptores CB2 (células de tumor glial, microglia, astrocitos) La modulación de estos receptores disminuye la liberación de mediadores proinflamatorios que participan el proceso fisiológico del dolor e, hipotéticamente, en los procesos neurodegenerativos.

De acuerdo a su localización anatómica, el papel fisiológico de este sistema es la modulación de funciones neurológicas e inmunológicas. En el SNC, la activación del receptor CB1, localizado fundamentalmente a nivel presináptico, inhibe la liberación de neurotransmisores tanto excitadores como inhibidores (GABA, glutamato, dopamina, acetilcolina, serotonina o noradrenalina), modulando así la transmisión sináptica y regulando numerosas funciones: estrés y recuperación, regulación de la actividad motora, neuroprotección, regulación del humor, control del apetito, procesos de recompensa y control en algunas fases del procesamiento de la memoria y proceso de aprendizaje.

Ambos tipos de receptores están presentes en los puntos clave de la vía nociceptiva¹³. De hecho, el sistema cannabinoide interacciona con el sistema opioide en el área tegmental ventral, origen de la vía dopaminérgica mesolímbica, clave en la regulación de la conducta, en general, y adictiva, en particular. Además, influye en los sistemas cardiovascular y respiratorio, controlando la frecuencia cardiaca, la presión arterial y las funciones bronquiales. También ejerce una acción sobre las respuestas inmunes e inflamatorias, y ejerce un control antiproliferativo sobre las células tumorales^{11,12}.

III. Fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos

La familia de plantas Cannabis contienen más de 500 componentes diferentes en sus 18 diferentes especies, incluyendo más de 100 fitocannabinoides naturales diferentes. Dos de ellos, Δ^9 -TCH y cannabidiol (CBD) son los más conocidos y los responsables de la mayoría de sus ac-

ciones farmacológicas. El CBD tiene propiedades analgésicas con menos efectos psicoactivos que el $\Delta 9$ -TCH^{2,14}.

La planta femenina es cultivada, secada y procesada para ser fumada e inhalada o bien consumida por vía oral, sublingual, transmucosa y cutánea^{2,4,15}. Su consumo en forma de cigarrillos es el más extendido. A través de esta vía, los cannabinoides alcanzan su concentración máxima en sangre y cerebro a los pocos minutos del consumo (concentraciones máximas a los 10 min, descenso del 60% a los 15 min y del 20% en 30 minutos), aunque existe amplia variabilidad interindividual. Esta característica hace que los pacientes puedan ajustar sus dosis y que estas sean predecibles. Aunque la variabilidad en cuanto a la cantidad de $\Delta 9$ -TCH presente en los cigarrillos oscila entre el 1 y el 9,4%, los estudios muestran una eficacia similar entre las dosis medias (3%) y las dosis más elevadas. A pesar de todo, la eficacia terapéutica obtenida es moderada, aunque estadísticamente significativa cuando se compara con placebo¹⁵.

Aunque el cannabis ha sido aprobado en varios estados en EE. UU. para uso médico e incluso recreativo, no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para ninguna indicación médica, lo cual genera un grave conflicto en la práctica. Una situación similar se da en Europa¹⁶.

IV. Uso de derivados del cannabis en dolor crónico no oncológico

En los 16 estudios realizados en 766 pacientes entre 2003 y 2010, los derivados de cannabis mostraron ser potencialmente eficaces en el control del dolor crónico no oncológico (DCNO), así como en la mejora de la calidad del sueño. Los pacientes presentaban dolor crónico neuropático, dolor por esclerosis múltiple, artritis reumatoidea o avulsión de plexo braquial. Los efectos analgésicos observados tras 2-6 semanas de tratamiento eran modestos, tanto en el alivio del dolor neuropático como musculoesquelético⁴. Se ha incluido en Canadá como tercer escalón en el tratamiento del dolor neuropático¹⁷. Cinco estudios de alta calidad aleatorizados y controlados, con cannabis fumado, muestran una eficacia analgésica moderada pero similar a analgésicos opioides, antidepresivos y anticonvulsivantes. Solo hay un estudio a largo plazo, 12 meses, con alto contenido de $\Delta 9$ -TCH (12,5%) con una dosis promedio de 2,5 mg día con resultados similares. Los efectos secundarios descritos fueron de intensidad leve o moderada².

Los estudios encuentran una amplia variabilidad de las concentraciones máximas de los cannabinoides y tiempo al que se alcanzan dependiendo de la vía de administración. La vía inhalatoria (fumada) parece proporcionar valores más constantes que la vía oral. Se recomienda iniciar con las dosis más bajas posibles, esperando 30-60 min. entre unas y otras. Los dispositivos para inhalar contienen entre 500 y 1000 mg de la planta entera, con un promedio de 750 mg. La concentración de $\Delta 9$ -TCH oscila entre 7,5-225 mg/l con una absorción sistémica del 25%. Los efectos cardiovasculares y pulmonares de la planta fumada, calentando a una temperatura inferior a la combustión, son menores debido a

que se evitan los pirroles que se producen al quemarlo. La absorción por vía oral varía mucho por efecto de la motilidad gastrointestinal, cantidad de droga consumida y el efecto primer paso hepático. Por esta vía el efecto se consigue a los 30-60 min. En cuanto a la dosis, los estudios recomiendan dosis entre 10-20 g a la semana (inhalada o comestible) o aproximadamente 1.000-3.000 mg de la planta en 1,3-4 cigarrillos al día^{4,10}.

IV. a. Derivados del cannabis como sustitutos del tratamiento con analgésicos opioides (deshabitación)

Los analgésicos opioides son fármacos utilizados habitualmente en el control del DCNO. El uso a largo plazo trae consigo complicaciones, tales como el desarrollo de tolerancia. En EE. UU. y Canadá, en los últimos años se han multiplicado las muertes por analgésicos opioides bajo prescripción médica en pacientes con DCNO, dando lugar a una alerta nacional y a la búsqueda de nuevas alternativas en el tratamiento del dolor.

De hecho, en los países en donde está aprobado el uso medicinal y recreativo de la marihuana se ha constatado un descenso en el consumo de opioides, en las muertes provocadas por ellos, y en los accidentes de tráfico^{11,12}. La combinación de opioides y derivados de cannabis muestra una mejora de la eficacia analgésica, incremento de la calidad de vida con menor tasa de efectos secundarios^{18,19}. Investigaciones recientes apuntan a que el sistema endocannabinoide y el sistema opioide comparten propiedades farmacocinéticas y terapéuticas. Los receptores opioides, μ fundamentalmente, pero también κ y δ se activan por el $\Delta 9$ -TCH. Asimismo, se ha visto que los cannabinoides incrementan la síntesis y liberación de opioides endógenos¹⁸. Un estudio retrospectivo en Michigan con 118 pacientes bajo tratamiento con opioides por DCNO, mostró una reducción del 64% en el uso de opioides, un descenso de los efectos secundarios y mejora de la calidad de vida. Otro trabajo con 2.897 pacientes consumidores de marihuana con fines medicinales, de los cuales un 30% consumían a la vez analgésicos opioides y cannabis, muestra que el 97% reducían las dosis de analgésicos opioides cuando consumían marihuana simultáneamente^{18,19}.

IV. b. Utilidad de los derivados del cannabis en el tratamiento de la fibromialgia

Aunque se ha postulado como hipótesis la deficiencia del sistema endocannabinoide en el desarrollo de la fibromialgia, esta no ha podido ser demostrada a pesar de lo atractivo de la misma, dado el carácter emocional y variedad de síntomas de las pacientes con fibromialgia¹⁹. En una revisión de la Cochrane publicada en 2016 se concluye que no hay estudios relevantes con ningún cannabinoide, sea en planta o sintético (nabilona®), que muestre la eficacia del mismo en fibromialgia, no habiendo licencia para ello en ningún país²⁰.

IV. c. Efectos secundarios y riesgos en el uso de derivados del cannabis

Los efectos adversos de los derivados de cannabis en uso medicinal están relacionados con la dosis y en general son

leves o moderados, siendo los más frecuentes: mareos (30-60%), sequedad de boca (10-25%), fatiga (5-40%), debilidad muscular (10-25%), mialgias (25%) y palpitaciones (20%). La ausencia de efectos psicoactivos importantes parece deberse a que las dosis utilizadas son un 25% menores de las que emplean en consumidores "recreativos" y a la aparición de tolerancia en un plazo de 2-12 días a la mayoría de los efectos secundarios^{10, 15}. Los efectos secundarios son aplicables tanto a la utilización de la planta como a los productos sintéticos².

Hay que tener precaución en su utilización en pacientes con enfermedades cardiovasculares y/o psiquiátricas. Especial consideración debe tenerse con el grupo de pacientes con historia de abuso a otras sustancias, ya que su uso recreativo se ha asociado a la aparición de infarto agudo de miocardio, ictus, brotes psicóticos y bronquitis, y además el consumo en adolescentes podría aumentar los riesgos de desarrollo posterior de psicosis (esquizofrenia). En pacientes vulnerables y/o con edad avanzada, se pueden producir estados de ansiedad, crisis convulsivas, ataques de pánico y brote psicóticos en forma de paranoia además de estados paradójicos de disforia, abatimiento y depresión¹⁸. No se han detectado muertes por sobredosis^{2, 10, 18}.

IV. d, Estrategias de tratamiento en dolor crónico no oncológico

Debido al incremento del interés sobre el uso de los derivados de cannabis con fines medicinales, cada vez son más los pacientes que preguntan acerca del mismo, lo que hace necesario la información y formación de los profesionales para poder brindar una información veraz y contrastada. Muy importante también, conocer la situación legal del consumo de derivados de cannabis en cada país o comunidad donde se vaya a prescribir. En cuanto a su uso, las pautas deben ser las mismas que se siguen con los analgésicos opioides en el tratamiento del DCNO (Tabla I).

En conclusión, son necesarios estudios clínicos de calidad y de mayor duración para valorar la efectividad de los derivados de cannabis en el tratamiento del DCNO. Deben ser estudios que demuestren la forma más efectiva de utilizar los derivados de cannabis, de forma inhalada o por vía oral, los componentes más adecuados ($\Delta 9$ -TCH, CBD), principalmente ensayos con CBD ya que parece ser el derivado con propiedades terapéuticas sin efecto psicoactivo, las dosis necesarias para tratar y la repercusión clínica de su asociación con analgésicos opioides. El estudio clínico de los derivados de cannabis inhalados, fumados o vaporizados, está limitado por la restricción para conseguir la planta en muchos países, debido a los programas antidroga^{2, 10}.

El incremento en el conocimiento de las propiedades terapéuticas de los derivados de cannabis puede ayudar a su legalización con fines medicinales que permita la investigación en este campo^{18, 21}.

V. Eficacia clínica y riesgos del uso medicinal de los derivados del cannabis en trastornos neurológicos

La evidencia científica del uso medicinal de los derivados de cannabis en trastornos neurológicos es débil. Un metaanálisis de los estudios que analizaban el efecto de estos productos sobre la calidad de vida de pacientes con trastornos neurológicos no encontró una asociación significativa²². En otro metaanálisis se concluyó que había moderadas pruebas científicas de eficacia de los derivados de cannabis (Sativex®) en la espasticidad y en el dolor neuropático, mientras que no había pruebas suficientes en las náuseas/vómitos de la quimioterapia, como estimulante del apetito/caquexia del sida, en las alteraciones del sueño, en el síndrome de Gilles de la Tourette o en la fibromialgia²³. Resultados similares se sintetizaron en otro trabajo que recogía meta-análisis previos, incluidos los de la Cochrane²⁴.

Los derivados de cannabis son anticonvulsivantes²⁵. Sin embargo, el $\Delta 9$ -THC no puede usarse a largo plazo

Tabla I

Pautas de tratamiento con derivados del cannabis en pacientes con dolor crónico no oncológico

1	Historia clínica detallada y completa con valoración psicológica, incluida historia de abuso a otras sustancias.
2	Exploración física.
3	Estrategia de tratamiento con objetivos claros.
4	Información al paciente incluidos los efectos secundarios y riesgos de la droga.
5	Consentimiento informado.
6	Evaluación periódica de la eficacia del tratamiento y el consumo diario de la droga (dosis medias 1-3 gr); cantidades superiores facilitan los riesgos de desviación.
7	Registros adecuados de la actividad y en caso de dependencia derivar a los pacientes a centros de desintoxicación

en epilepsia por sus potenciales efectos secundarios. CBD se ha ensayado en crisis relacionadas con el complejo de la esclerosis tuberosa²⁶, en el síndrome de Dravet²⁷ y en otra miscelánea de epilepsias rebeldes²⁸, con una eficacia moderada que invita a seguir la investigación en este campo.

También está en fase de experimentación el uso de los derivados de cannabis en otras indicaciones neurológicas como la encefalopatía neonatal, la anoxia cerebral difusa, el infarto cerebral o el edema cerebral maligno. Asimismo, debido a su conocido efecto antiinflamatorio podrían ser beneficiosos para prevenir o reducir las enfermedades neurodegenerativas²⁹. Pero estos supuestos efectos beneficiosos, todavía no demostrados, no justifican recomendar su uso.

En conclusión, las pruebas a favor del uso médico de los derivados de cannabis en las enfermedades neurológicas son débiles y algunos autores se muestran totalmente escépticos sobre su prescripción³⁰. La respuesta a esta insuficiencia de conocimiento debería ser el incremento de la investigación de nuevas moléculas en ensayos controlados para indicaciones específicas, lo cual lleva mucho tiempo. Pero la presión sobre los gobiernos va a ser la de legalizar el uso médico de la planta, respuesta a corto plazo muy del gusto de los políticos, con unas consecuencias económicas astronómicas y otros efectos médicos y sociales difíciles de prever, pero en todo caso preocupantes^{31, 32, 33}. El uso generalizado de los derivados crudos de la planta, aunque sea controlado y bajo prescripción, no permitirá nunca discriminar su eficacia real frente al efecto placebo, ni establecer estándares de seguridad, por la variabilidad intrínseca de la composición de las plantas y de su modo de administración.

VI. Utilidades medicinales de los derivados del cannabis en oncología

La utilidad terapéutica de estas sustancias no debe de justificar en absoluto, la bondad de su consumo lúdico y tampoco la utilización recreativa debe de limitar el potencial desarrollo de estas sustancias como fármacos o medicamentos.

En la actualidad no se acepta su utilización en pacientes con cáncer, sea cual sea su situación o el motivo de la indicación, pero no es menos cierto que algunos pacientes lo consumen en algún momento de la evolución de su enfermedad, si bien los datos en cuanto su número, frecuencia, cantidad y tipo de cannabinoide no están claros.

La relación de los derivados de cannabis y los procesos cancerosos la podemos abordar desde 2 aspectos diferenciados, por un lado, la relación con la respuesta del tumor a estas sustancias y también la capacidad carcinógena de los mismos, y por otro, el uso de los derivados de cannabis en el control de síntomas o como tratamiento de soporte en los pacientes con cáncer.

VI. a. Derivados del cannabis y cáncer

Un efecto antitumoral ha sido atribuido a estas sustancias, pero no ha habido ningún estudio que lo haya de-

mostrado. Existe un ensayo clínico en fase I³⁴, en el que a 9 pacientes con recidiva de glioblastoma multiforme se les administró Δ^9 -TCH y del que no se pueden extraer conclusiones referentes a la eficacia clínica. También ha sido estudiado en otras localizaciones tumorales como pulmón, mama, próstata, linfoma y hueso con los mismos resultados.

El posible efecto antitumoral de los derivados de cannabis se atribuye a una mayor expresión de receptores CB1 y CB2 principalmente, en las células tumorales, comparado con el tejido de origen, lo que también ha sido considerado un factor pronóstico. Por otro lado, los derivados de cannabis a altas dosis pueden estimular el crecimiento de las células tumorales, mediante la facilitación al escape de la respuesta inmunitaria, lo que se ha comprobado en animales de experimentación³⁵.

Los derivados de cannabis, especialmente inhalados, tienen capacidad carcinógena por su capacidad de producir mutaciones, sin embargo, los estudios realizados en diversas localizaciones tumorales no han establecido conclusiones consistentes^{36, 37}.

VI. b. Derivados del cannabis y control de síntomas en el paciente oncológico

En el paciente oncológico, las principales indicaciones para estas sustancias son en el tratamiento del dolor, la anorexia, las náuseas y vómitos, y la disgeusia.

Dolor: el 40% de los pacientes con cáncer tienen algún tipo de dolor, que alcanza el 70% cuando la enfermedad es avanzada o metastásica³⁸. Una revisión sistemática³⁹ de 18 estudios controlados con placebo sobre la utilidad de los derivados de cannabis para el tratamiento del dolor, 4 de los cuales era en pacientes con cáncer, mostró una tendencia a la mejoría en el brazo de tratamiento, pero con algunos efectos secundarios.

Dos estudios en pacientes con dolor oncológico, tratados con morfina y cannabinoides^{40, 41} han mostrado una disminución significativa de la intensidad del dolor y del número y frecuencia de rescates, lo que hace que disminuyan los requerimientos de morfina por un efecto sinérgico. Además, también mejora la calidad de sueño y la calidad de vida.

Anorexia: Es otro de los síntomas frecuentes en los pacientes con cáncer, que cobra especial relevancia en las fases avanzadas de la enfermedad, influyendo no solamente en los aspectos físicos, sino también los psíquicos principalmente por la relación cultural entre peso y salud.

Dos publicaciones^{42, 43}, una revisión y una serie de casos, han valorado el uso de cannabinoides en el tratamiento de la anorexia y la pérdida ponderal de pacientes con cáncer, mostrando eficacia al aumentar el apetito y enlentecer la pérdida ponderal. Pero cuando los cannabinoides se comparan con megestrol oral, este último se muestra significativamente superior para este cometido, mostrando incluso, que al añadir un cannabinoide al megestrol no se incrementa su eficacia^{44, 45}. Por el contrario, la olanzapina, un antipsicótico atípico, aumenta la eficacia del acetato de megestrol en cuanto al aumento del apetito y del peso⁴⁶. Es de notable importancia mencio-

nar aquí, que con frecuencia asistimos a pacientes que presentan contraindicación para el megestrol por riesgo elevado de fenómenos tromboembólicos, situación nada infrecuente en estos pacientes por diferentes causas.

Náuseas y vómitos: Con frecuencia los tratamientos, tanto los de soporte como los antitumorales, producen esta sintomatología, especialmente la quimioterapia. El control de estos efectos secundarios mejora la calidad de vida y la adherencia al tratamiento.

Estos síntomas fueron una de las primeras “indicaciones” de los derivados de cannabinoides. En 1988 se realizó un estudio piloto en 56 pacientes en tratamiento con quimioterapia, que presentaban un control inadecuado con los antieméticos disponibles, administrándoles cannabis inhalado, con lo que se observó eficacia en el 78% de ellos⁴⁷.

Dos revisiones sistemáticas que evaluaron 30 y 15 estudios, con más de 1.300 pacientes, encontraron que los derivados de cannabinoides fueron más eficaces en el control de las náuseas y vómitos que los antieméticos de la época^{42, 48}.

Es necesario mencionar que el antagonista del receptor de la serotonina 5-HT₃, ondansetron, se utiliza por primera vez en 1984 y no es hasta 1989, cuando comienza a comercializarse en EE. UU.⁴⁹. En España se comercializa en 1991, por lo que durante algunos años los pacientes no disponían de un tratamiento eficaz para minimizar este efecto secundario. Los anti 5-HT₃ y los anti-neuroquinina-1 son fármacos eficaces en el control de estos síntomas, lo que ha supuesto un importante avance en este sentido, pero no es menos cierto que algunos pacientes, especialmente los que presentan alteraciones del tránsito intestinal, tienen limitaciones para su uso por el estreñimiento que producen y en los que los cannabinoides podrían ser una alternativa, una vez demostrada su eficacia y seguridad, y regulado su uso.

Disgeusia: Es una distorsión del gusto que se da con frecuencia en diversos tratamientos oncológicos como son la quimioterapia y otros fármacos. Tiene relación con la ingesta, en calidad y cantidad, y puede influir negativamente en una adecuada alimentación.

Aquí también los cannabinoides podrían tener su utilidad ya que hay un estudio que compara cannabinoides con placebo en pacientes que presentan este síntoma, siendo los resultados favorables en el brazo de tratamiento en la saborización de alimentos, la cantidad de las ingestas, las calorías ingeridas, el sueño y la calidad de vida⁵⁰.

En conclusión, naturalmente que los derivados de cannabis han tenido su utilidad en el tratamiento y manejo de los pacientes con cáncer, y que no claras, ni aclaradas circunstancias han relegado la valoración de su eficacia en diferentes situaciones, al no haberse realizado los oportunos y necesarios ensayos clínicos. La utilización recreativa no ha sido, ni es, ni podrá ser un argumento con la solidez suficiente para impedir el desarrollo de una sustancia posiblemente beneficiosa. De hecho, todavía existen situaciones clínicas en el ámbito de la oncología donde podrían tener utilidad.

Por último, mencionar un estudio recientemente publicado, que hace referencia a la persistencia del uso de analgésicos opioides en pacientes intervenidos de diferentes cánceres. Se analizaron 68.463 pacientes y se observó que un año después de la cirugía un 10,4% consumían analgésicos opioides, 7-11% en los que no llevaban otro tratamiento y se incrementaba al 15-21% entre los que llevaban tratamiento complementario a la cirugía⁵¹. Es obvio y evidente que, a pesar de esta inadecuada “adherencia” a los analgésicos opioides, a nadie se le ocurriría descatalogarlos del tratamiento analgésico por esta razón. Apliquemos esto mismo a los derivados de cannabis.

VII. Expectativas del uso terapéutico de los derivados del cannabis en psiquiatría

La utilización medicinal de los derivados de cannabis desde la perspectiva de la psiquiatría en la actualidad (2018) plantea múltiples problemas, incertidumbres y expectativas en grado variable y de posibilidades inseguras, como la propia ciencia pero también posibles, arriesgadas y hasta prometedoras aunque con muchas dudas.

Las posibles utilidades terapéuticas de los derivados de cannabis son objeto actualmente de una gran controversia, no exenta de confusión y posicionamientos más ideologizados que científicos, oscilando entre los que lo consideran una especie de panacea universal para todo tipo de males y los que argumentan que es una de las drogas de abuso más nocivas para la salud.

Como se ha comentado, dada la elevada expresión del receptor CB1 en el sistema nervioso central, el sistema cannabinoide endógeno interviene en la regulación de diferentes funciones fisiológicas a este nivel^{11, 12, 13}, como desarrollo neuronal, implicación en procesos de coordinación motora, aprendizaje y memoria, control emocional, control del apetito, proceso de recompensa, dolor, control del sistema cardiovascular y respuesta inmunológica. Ciertas enfermedades modifican la concentración de los cannabinoides endógenos en el organismo.

Por lo tanto, son múltiples las acciones farmacológicas de los derivados del cannabis¹² que pueden presentar interés por su repercusión desde el punto de vista de la psiquiatría. Así, se ha descrito que producen:

- Alteraciones psicológicas: euforia (“subida”), disforia, ansiedad, desencadenamiento o agravamiento de psicosis.
- Alteraciones de la percepción: percepción sensorial aumentada, distorsión espacio-temporal, alucinaciones, percepciones distorsionadas.
- Acción sedante: depresión generalizada del sistema nervioso central, somnolencia, ansiólisis (atención al uso concomitante con benzodiacepinas).
- Alteraciones de la cognición y el rendimiento psicomotor: pensamiento fragmentado, obnubilación, alteración de memoria y aprendizaje, déficit global del rendimiento para tareas completas y exigentes.
- Alteraciones de la función motora: alteraciones de la coordinación, ataxia, disartria, debilidad.

Tras el uso continuado de los derivados de cannabis, su retirada brusca puede llevar a la aparición de un “síndrome de abstinencia”, caracterizado por irritabilidad, ansiedad, agitación, agresividad, disforia, humor depresivo, alteraciones del sueño, pesadillas, pérdida de apetito y peso. Estos síntomas y su aparición dependerán de la dosis y frecuencia de consumo del paciente, de la concentración de cannabinoides presentes en la planta, así como de la duración del consumo. En caso de toxicidad aguda, esta es baja para este tipo de productos y la letalidad casi nula.

Últimamente se han desarrollado en el laboratorio derivados de cannabinoides sintéticos capaces de incidir directa e indirectamente con el sistema endocannabinoide. Por otra parte, es la droga ilegal de uso más frecuente tras el alcohol y el tabaco (uso recreativo)¹⁰ y su utilización es cada vez más precoz y de mayor “progresión” (con finalidad ansiolítica, hipnótica, “evasiva”, “colocón” y de mejoría del estado de ánimo). Todo ello configura un marco, según los países, las culturas y grupos de población y de edad, de una gran variabilidad legal, de aceptación social y de percepción de riesgo. Concretando exclusivamente en la patología psiquiátrica se ha planteado su utilización en los cuadros clínicos de ansiedad y depresión, alteraciones del sueño, trastornos del estrés postraumático, síndromes de abstinencia de alcohol, opioides y otras drogas (¿cannabis?), esquizofrenia y psicosis.

La ubicación de los derivados de cannabis y cannabinoides en el grupo I de estupefacientes dificulta el estudio científico y los datos que se manejan provienen de escasos estudios, en su mayoría abiertos y no controlados, junto con numerosos autoinformes de los propios usuarios.

VII. a. Ansiedad y depresión

Como se ha comentado, los endocannabinoides juegan un papel importante en la regulación del humor¹², encontrándose disminuidos en procesos de depresión. En un estudio basado en “autoinformes” de 4.400 usuarios habituales, de 1 a 7 días/semana, los pacientes refieren: mejoría humor depresivo, ansiedad y tensión muscular, euforia moderada⁵²⁻⁵⁴.

Dosis bajas de agonistas del receptor CB1, parece que mejoran la ansiedad, así como la respuesta a fármacos antidepressivos. El mecanismo implicado parece ser la mejoría de neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica (similar a la producida por los fármacos antidepressivos). Por el contrario, dosis altas de agonistas CB1 o antagonistas CB1 anulan ese efecto y pueden desencadenar depresión.

VII. b. Alteraciones del sueño

Se ha descrito que la administración aguda y subcrónica del endocannabinoide anandamida, induce el sueño. Asimismo, tanto la administración de Δ^9 -TCH o la propia planta de cannabis facilitan el sueño, disminuyen la latencia del sueño, el sueño paradójico y la latencia REM⁵⁵.

Por otro lado, la planta de cannabis fumada y los derivados de cannabis de prescripción mejoran el insom-

nio del dolor crónico oncológico, neuropático, diabético, de la anorexia-caquexia del VIH y cáncer avanzado, de la esclerosis en placas, ELA, traumatismos medulares, poliartritis traumatoide, fibromialgia, enfermedad intestinal inflamatoria, trastorno por estrés postraumático².

VII. c. Esquizofrenia y psicosis

La relación entre la utilización de derivados de cannabis y esquizofrenia es un tema controvertido y de gran actualidad. Se ha sugerido que la regulación negativa que ejerce el sistema endocannabinoide sobre la liberación de dopamina frenaría la actividad hiperdopaminérgica de la esquizofrenia. Además, se ha descrito que existe un incremento de anandamida en pródomos de psicosis y en psicóticos sin tratamiento. En cuanto a los cannabinoides, el CBD posee propiedades antipsicóticas similares a los neurolépticos atípicos, mientras que el Δ^9 -TCH podría facilitar descompensaciones psicóticas^{56, 57}.

El consumo de cannabis en la adolescencia es muy frecuente y genera gran preocupación, ya que se ha sugerido que predispone y desencadena la aparición de “brotes” psicóticos en sujetos “predisuestos”⁵⁸. No obstante, el incremento del consumo de cannabis no ha supuesto un incremento en la incidencia de psicosis. El cannabis precipitaría y adelantaría la edad de inicio de psicosis en personas vulnerables y con predisposición.

En cualquier caso, el cannabis es una de las drogas más consumidas por los esquizofrénicos, existiendo dos teorías que lo justifican: Teoría de la automedicación y Teoría de la vulnerabilidad compartida (enfermedades del neurodesarrollo con predisposición común, el mismo substrato neurobiológico).

Se ha sugerido que el uso de derivados de cannabis en psicosis crónicas podría mejorar el rendimiento cognitivo^{56, 58, 59}.

VII. d. Trastorno por estrés postraumático (TEPT)

Como se ha comentado, el sistema endocannabinoide está vinculado a la regulación de estados emocionales y procesos cognitivos, aprendizaje, memoria, condicionamiento al miedo y la respuesta al mismo¹². Hay aspectos compartidos entre el miedo, la ansiedad, las fobias y el TEPT tanto en animales como en humanos.

Enfermedades asociadas a retenciones inadecuadas de recuerdos negativos o reacciones inadecuadas a situaciones aversivas como el TEPT podrían tener el sistema endocannabinoide como diana terapéutica. No hay ensayos clínicos desarrollados que demuestren su eficacia clínica en esta situación, ni comparativos con placebos. Solo se dispone de comentarios autoreferidos de 47 pacientes para el cannabinoide nabilona. Así, los pacientes refieren mejoría de pesadillas, del sueño, de los flashbacks, sudores nocturnos, señalándose como efectos secundarios, la aparición de vértigos, amnesia, cefaleas, aturdimiento, mareo⁶⁰⁻⁶⁴.

VII. e. Síndrome de abstinencia de alcohol, analgésicos opioides y otras drogas

Existen interacciones complejas entre alcohol (etanol) y el sistema endocannabinoide. Así, se sabe que el blo-

queo o inhibición de CB1 reduce la apetencia por el alcohol, mientras que la activación de este receptor aumenta la apetencia y consumo de alcohol, agravando la abstinencia⁶⁵⁻⁶⁶. El consumo crónico de alcohol disminuye la actividad del receptor CB1. En el síndrome de abstinencia a analgésicos opioides, el uso de derivados de cannabis presenta incertidumbres, aunque con expectativas positivas. En el caso de adicción a derivados de cannabis, el uso del mismo producto no parece una alternativa terapéutica salvo en una decisión “política” de “reducción de daños y gestión de riesgos” que en algunos países está gestionada por agentes sanitarios, en otros por agentes sociales y en otros por agentes comerciales y políticos.

Los objetivos terapéuticos no deben o pueden ser maximalistas en medicina. Lo ideal en adicciones es la abstinencia, pero a veces lo posible es la reducción de consumos en cantidad, frecuencia y con los menos adulterantes posibles dentro de una política general de gestión de riesgos y reducción de daños (por ejemplo, la política de intercambio de jeringuillas, los análisis de drogas de abuso en fiestas, las salas de consumo supervisado, etc.).

Por último, la gran variabilidad en concentración y proporción entre los diferentes preparados, tanto en los preparados que contienen fitocannabinoides como el uso de los cannabinoides sintéticos, no posibilita homogeneizar resultados en el momento actual con criterios científicos, pero podrían plantearse con “principios activos” y vías de administración más convencionales. Asimismo, las múltiples vías de administración, inhaladas, fumadas, ingerido, vaporizado, *spray*, cremas, inyección intramuscular, etc., así como la composición y variedad de las semillas disponibles con diferente composición de fitocannabinoides, suponen una variabilidad heterogénea de biodisponibilidad del producto activo⁶⁷.

La legalización en diversos países europeos y americanos abre nuevas perspectivas de estudio e investigación, así como la salida del CBD del grupo I de estupefacientes. Quedan pendientes temas legales, éticos (límite de edad para menores), sanitarios (asociación con tabaco persiste el efecto nocivo de este, adicción, conducción y manejo de maquinaria) y organizativos (regulación de uso en club de cannabis, distribución sanitaria autorizada).

En conclusión, la posibilidad de utilizar los derivados del cannabis para uso medicinal aparece como lejana en el momento actual, debiendo resolver previamente dudas, problemas e interrogantes clínicos, siendo uno de ellos el afrontar adecuadamente el gravísimo problema del consumo en edades tempranas de la vida en pleno proceso madurativo del sistema nervioso central, etapa primordial para procesos de formación, aprendizaje y socialización. Se necesita garantizar el aislamiento de principios activos “seguros”, vías adecuadas de administración, realizar ensayos clínicos con mayor rigor científico, diferenciando claramente entre consumo recreativo y utilización terapéutica en psiquiatría.

VIII. Derivados del cannabis y seguridad del paciente

Desde el punto de vista farmacológico y regulatorio, cuando se utiliza el término cannabis nos referimos a las partes superiores en floración o fructificación de la planta de cannabis (excluyendo las semillas y hojas cuando no vayan acompañadas de dichas partes superiores) de las que no se haya extraído la resina. Se trata de una planta con una amplia tradición de uso medicinal que estuvo incluso recogida en varias farmacopeas y que contiene componentes con actividad biológica que podrían ser útiles en el tratamiento de algunos síntomas o enfermedades⁶⁸.

Según la normativa legal española, para autorizar el uso de cualquier sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos se exigen una serie de garantías⁶⁹:

- Cumplir los requisitos de calidad.
- Ser seguro.
- Ser eficaz en las indicaciones para las que se ofrecen.
- Estar correctamente identificado.
- Suministrar la información que necesita el paciente, para su correcta utilización.

Estos requisitos, destinados a proteger la salud y seguridad de los pacientes, se están incumpliendo claramente en el “posible” caso del uso medicinal del cannabis que está presidido por lo que podríamos denominar la “ceremonia de la confusión”.

Así, bajo la denominación de cannabis, se emplean diferentes híbridos de tres especies botánicas diferentes, en las que se han identificado ya más de 750 sustancias químicas diferentes, de las que más de 100 son cannabinoides. Tal como ocurre con otras plantas medicinales, su composición es diferente, no solo en función de la variedad utilizada, sino también según las condiciones de cultivo (sustrato, horas de luz...), recolección, procesado y conservación⁶⁸.

Además, se emplean distintos preparados, que no son sometidos a ningún tipo de estandarización ni control de calidad y se promociona incluso el autocultivo, una de las prácticas más opuestas a estos dos conceptos, básicos para garantizar la calidad de cualquier medicamento.

Por si ello fuera poco, se administra por diferentes vías. Algunas de ellas con alta biodisponibilidad (fumada, inhalada) pero escasa duración de sus efectos y otras de menor absorción y efecto más lento y duradero (sublingual, oral). Incluso se emplea por vía tópica o rectal, formas de uso cuya farmacocinética es prácticamente desconocida⁷⁰.

Como se ha comentado anteriormente, son muchos los ensayos clínicos realizados con cannabis, aunque muy heterogéneos. En base a ellos podría postularse el uso del cannabis o sus derivados como alternativa en algunas indicaciones²³.

De hecho, a diferencia de los que sucedía no hace mucho tiempo, actualmente existen medicamentos au-

torizados que contienen derivados de cannabinoides en diferentes a países. Por ejemplo, Nabilona (Cesamet®) y Dronabinol (Marinol®), análogos del $\Delta 9$ -TCH, están aprobados en Canadá y otros países con indicación para náuseas-vómitos/terapia oncológica. En España solo está disponible Sativex®, una mezcla de extractos de cannabis con un contenido estandarizado de $\Delta 9$ -TCH/CBD 1:1 indicado para la espasticidad en esclerosis múltiple y dolor crónico⁷¹.

Por otra parte, cada vez son más los países en los que se ha autorizado el uso medicinal de propio cannabis: Alemania, Canadá, Chequia, Finlandia, Francia, Holanda, Italia, Israel, Noruega...¹⁶.

Desafortunadamente no en todos los casos se ha optado por conferir el estatus de medicamento a los preparados. Así, por ejemplo, en numerosos estados de EE. UU. se ha autorizado la comercialización de preparados alimenticios a base de cannabis, no ya con fines medicinales sino para uso recreativo. De esta forma se han incrementado los casos de sobredosis e ingresos hospitalarios por consumo accidental lo que ha puesto en evidencia la necesidad de una regulación más estricta que garantice la estandarización de los preparados, el adecuado control de su calidad y la normalización de su etiquetado⁷³.

El International Narcotics Control Board, la misma institución que prohibió la investigación sobre los posibles usos terapéuticos del cannabis y sus derivados, retrasando así irremediamente el avance del conocimiento científico, recomienda ahora que "Los Estados que deseen crear programas de uso medicinal del cannabis deben establecer un organismo encargado de supervisar el cultivo y de expedir las licencias para ello"⁷⁴. En España existe ya una institución que podría desempeñar ese papel: la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios.

Puede cuestionarse si los datos sobre eficacia y seguridad del cannabis son suficientes para justificar su uso para una determinada indicación, pero lo que es indudable es que actualmente son muchos los pacientes que lo están utilizando, en no pocas ocasiones bajo prescripción médica.

Cerrar los ojos a la realidad nunca es la mejor forma de afrontarla y es urgente que se adopte una decisión sobre la regulación del uso medicinal del cannabis.

No podemos olvidar que además de hacer unas recomendaciones sobre la forma de efectuar una eventual regulación, la INCB advierte de que la prohibición del cultivo no autorizado es una medida importante para la defensa de la salud pública y que el cultivo para uso personal no cumple los mínimos requerimientos de control y puede conllevar riesgos para la salud⁷⁴.

La Ley 29/2006 de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios establece claramente cómo debe garantizarse la seguridad de los pacientes y dispone para ello que los medicamentos de plantas medicinales seguirán el régimen de las fórmulas magistrales, preparados oficinales o medicamentos industriales, según proceda y con las especificidades que reglamentariamente se establezcan. Resulta evidente que esta disposición está especialmente justificada en las plantas psicoactivas (Tabla II)⁶⁹.

Agradecimientos

Al Prof. Ricardo Franco, presidente de la Academia de Ciencias Médicas, la Prof. M.^a Elena Suárez González, secretaria de redacción de la Gaceta Médica de Bilbao y la Dra. Celina Pereda por la organización de la Mesa Redonda "Aportación del uso medicinal de los derivados de Cannabis: una revisión de su potencial eficacia clínica y riesgos", cuya discusión y conclusiones se presenta en esta publicación. A las Prof. M.^a Elena Suárez González

Tabla II
Requisitos para un uso seguro del cannabis medicinal

Evaluar la eficacia mediante ensayos clínicos bien controlados
Conocer el perfil de seguridad de cada uno de los productos utilizados
Determinar el índice óptimo dosis/respuesta
No extrapolar datos de seguridad y eficacia de uno a otro preparado
Establecer la razón óptima THC/CBD
Investigar la acción de otros cannabinoides (y terpenoides)
Investigar en variedades más seguras y eficaces
Disponer de un método reproducible de producción y control que garantice una composición estandarizada
Garantizar adecuada conservación
Analizar la influencia de la vía de administración y conocer la farmacocinética
Someterlo al sistema de farmacovigilancia
Analizar los efectos a largo plazo

y Teresa Morera, del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) por la composición y corrección del texto.

Bibliografía

- Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre el cannabis medicinal. Adoptada en la 68ª Asamblea General de la AMM, Chicago, Estados Unidos, Diciembre 2017. Consultado 16.01.2018. Disponible en <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-la-amm-sobre-el-cannabis-medicinal/>.
- Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, Ware M. Cannabis in Pain Treatment: Clinical & Research Considerations. *J Pain*. 2016; 17:654-68.
- Osorio JH, Tangarife HF. Cannabis, una opción terapéutica. *Biosalud*. 2009; 8: 166-77.
- Mendoza Temple L. Medical Marijuana and Pain Management. *Disease a Month*. 2016; 62: 346-52.
- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964; 86: 1646-7.
- Matsuda L A, Lolait S J, Brownstein M J, Young A, Bonner T I. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990; 346: 561-4.
- Munro S, Thomas K L, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993; 365: 61-5.
- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992; 258: 1946-9.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz A R, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*. 1995; 50: 83-90.
- Ware MA, Desroches J. Cannabis medicinal y dolor. *Pain Clinical Updates*. 2014; XXII (3):1-7.
- Grandes P. Sistema endocannabinoide. En: JJ Zarranz, J Meana, J Gonzalez-Menacho. *Neurofarmacología contemporánea*. Barcelona, Elsevier, 2011.
- Battista N, Di Tomasso M, Bari M, Maccarrone M. The endocannabinoid system: an overview. *Front Behavior Neuroscience*. 2012; 6: doi: 10.3389/fnbeh.2012.00009.
- Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action. *Adv Pharmacol*. 2017; 80:437-75.
- Reiman A, Welty M, Solomon P. Cannabis as a Substitute for opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2017; 2:160-6.
- Grant I; Atkinson JH; Gouaux B; Wilsey B. *Marihuana Medicinal: Disipando elHumo. The Open Neurology Journal*. 2012; 6: 18-25.
- Bifulco M, Pisanti S. Medicinal use of cannabis in Europe. *EMBO Reports*. 2015; 16(2):130-2.
- Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF. The Effectiveness of Cannabinoids in the Management of Chronic Nonmalignant Neuropathic Pain: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache*. 2015; 29:7-14.
- Lucas Ph. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis. *Harm Reduction Journal*. 2017; 14:58. DOI 10.1186/s12954-017-0183-9
- Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decrease Opiate Medication Use in a Restrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chonic Pain. *The Journal of Pain*. 2016; 17:739-44.
- Klose WB, Fitzcharles MA, Phillips T, Häuser W. Cannabinoids for fibromyalgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 7:1-28.
- Hill KP; Palastro MD; Johnson B; Ditre JW. Cannabis and Pain: A Clinical Review. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2017; 2:96-104.
- Goldenberg M, Reid MW, IsHak WW, Danovitch I. The impact of cannabis and cannabinoids for medical conditions on health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Dependence*. 2017; 174: 80-90.
- Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313:2456-73.
- Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: Medical implications. *Ann Med*. 2016; 48:128-41.
- Reddy DS, Golub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016; 357:45-5.
- Hess E, Moody K, Geffrey A, Pllard SF, Skirvin LA, Bruno PL et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2016; 57:1617-24.
- Cross JH, Marsh E, Miller I, Nabbout R. Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376:2011-20.
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 270-8.
- Contino M, Capparelli E, Colabufo NA, Bush AI. Editorial: The CB2 cannabinoid system: a new strategy in neurodegenerative disorder and neuroinflammation. *Front Neurosci*. 2017; doi: 10.3389/fnins.2017.00196.
- Farrell M, Buchbinder R, Hall W. Should doctors prescribe cannabinoids? *BMJ*. 2014; 348:g2737 doi: 10.1136/bmj.g2737.
- D'Souza DC, Ranganathan M. Medical marijuana: is the cart before the horse. *JAMA*. 2015; 313:2431-2.
- Andrade C. Cannabis and Neuropsychiatry, 1: benefits and risks. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77:e551-4.
- Hill KP. Medical marijuana: more questions than answers. *J Psychiatr Pract*. 2014; 20:389-91.
- Guzman M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I. A pilot study of Delta9-tetrahy-

- drocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer*. 2006; 95:197-203.
- 35 McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response. *J Immunol*. 2005; 174:3281-9.
- 36 Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15:1829-34.
- 37 Feng BJ, Khyatti M, Ben-Ayoub W, Dahmoul S, Ayad M, Maachi F, et al. Cannabis, tobacco and domestic fumes intake are associated with nasopharyngeal carcinoma in North Africa. *Br J Cancer*. 2009; 101:1207-12.
- 38 Van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 51:1070-90.
- 39 Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martín JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med*. 2009; 10:1353-68.
- 40 Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganæ-Motan ED, Potts R, Fallon MT, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011; 39:167-79.
- 41 Portenoy RK, Ganæ-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *J Pain* 2012; 13:438-49.
- 42 Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: a review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2006; 105:1-25.
- 43 Walsh D, Kirkova J, Davis, MP. The efficacy and tolerability of long-term use of Dronabinol in cancer-related anorexia: a case series. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 30:493-5.
- 44 Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 2002; 20:567-73.
- 45 Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3394-400.
- 46 Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2010; 18:951-6.
- 47 Vinciguerra V, Moore T, Breenan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *N Y State J Med*. 1988; 88:525-7.
- 48 Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001; 323:16-21.
- 49 Blackwell CP, Harding JM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1989; 25:S21-7.
- 50 Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol*. 2011; 22:2086-93.
- 51 Lee JS, Hu HM, Edelman AL, Brummett CM, Englesbe MJ, Waljee JF, et al. New persistent opioid use among patients with cancer after curative-intent surgery. *J Clin Oncol*. 2017; 35:4042-9.
- 52 Crippa JA, Zuardi AW, Martín-Santos R, Bhattacharyya S, Atakan Z, McGuire et al. Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24(7):515-23.
- 53 Denson TF, Earleywine M. Decreased depression in marijuana users. *Addict Behav*. 2006; 31(4):738-42.
- 54 Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29(4):358-67.
- 55 Schierenbeck T, Riemann D, Berger M, Hornyak M. Effect of illicit recreational drugs upon sleep: cocaine, ecstasy and marijuana. *Sleep Med Rev*. 2008; 12(5):381-9.
- 56 Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2(2): e94. doi: 10.1038/tp.2012.15.
- 57 Kucerova J, Tabiova K, Drago F, Micale V. Therapeutic potential of cannabinoids in schizophrenia. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2014; 9:13-25.
- 58 Manseau MW, Goff DC. Cannabinoids and schizophrenia: risks and therapeutic potential. *Neurotherapeutics*. 2015; 12: 816-824.
- 59 Schubart CD, Sommer IE, van Gastel WA, Goetgebuer RL, Kahn RS, Boks MP. Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophr Res*. 2011; 130 (1-3):216-21.
- 60 Pamplona FA, Prediger RD, Pandolfo P, Takahashi RN. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212 facilitates the extinction of contextual fear memory and spatial memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188: 641-649.
- 61 Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*. 2002; 418: 530-4.

- 62 Varvel SA, Lichtman AH Evaluation of CB1 receptor knockout mice in the Morris water maze. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301(3):915-24.
- 63 Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressel KJ. Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear” in *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30: 516-524.
- 64 Frasger, GA. The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD (post-traumatic stress disorder). *CNS. Neurosci. Ther.* 2009; 15: 84-88
- 65 Pava, MJ, Woodward, JJ. A review of the interactions between alcohol and the endocannabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research. *Alcohol.* 2012; 46: 185-204.
- 66 Desroches J, Beaulieu P. Opioids and cannabinoids interactions: involvement in pain management. *Curr. Drug Targets.* 2010; 11: 462-473.
- 67 Guía básica sobre los cannabinoides. Sociedad española de investigación sobre cannabinoides. 2002. Consultado el 16.01.2018. Disponible en www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guia-basica-cannab.pdf.
- 68 Madras BK. Update of Cannabis and its medical use. WHO 37th ECDD (2015) Agenda item 6.2. Consultado el 16.01.2018. Disponible en www.who.int/medicines/access/.../6_2_cannabis_update.pdf.
- 69 RDL 1/2015 por el que se aprueba el texto refundido de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE 177; 25 Jul 2015. Consultado el 16.11.2017. Disponible en <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>.
- 70 Ramos JA. Efectos terapéuticos de los cannabinoides. Instituto universitario de Investigación en Neuroquímica de la Universidad Complutense de Madrid Editor. 2017. Consultado el 16.01.2018. Disponible en <http://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/EFECTOS-TERAPEUTICOS-DE-LOS-CANNABINOIDES.pdf>.
- 71 Ficha técnica Sativex 2,7 mg/2,5 mg solución para pulverización bucal. Consultado 16.01.2018. Disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/72544/FichaTecnica_72544.html.
- 72 Barrus DG, Capogrossi KL, Cates SC, Gourdet CK, Peiper NC, Novak SP et al. Tasty THC: Promises and Challenges of Cannabis Edibles. *Methods Rep RTI Press.* 2016 Nov; 2016. Consultado 16.01.2018. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260817/pdf/nihms830225.pdf>.
- 73 Report of the International Narcotics Control Board for 2014. New York. United Nations 2015. Consultado 16.01.2018. Disponible en https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/English/AR_2014.pdf.

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2018;115(2):96-103



Variantes o mutaciones del virus de la hepatitis B

Ángel San Miguel-Hernández^a, Patria de La Fuente-Alonso^a, M.^a Almudena Sánchez-Martín, Emilio Rodríguez-Barbero^b, Jesús Pachón-Julián^b, Rosario Pastor-Martín^b, Patricia Cabrero-Lobato^b

(a) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. Castilla y León. España

(b) Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Internacional Isabel I de Castilla. Burgos. Castilla y León. España

Recibido el 1 de septiembre de 2017; aceptado el 24 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Virus de la hepatitis B.
Mmutaciones.
Variantes.

Resumen:

La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud a nivel mundial ya que puede causar hepatopatía crónica y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático. Se estima que hay aproximadamente 250 millones de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B. A pesar de que la existencia de vacunas y tratamientos antivirales ha provocado una notable reducción de los casos de insuficiencia hepática aguda asociados a la infección por el VHB, su cronicidad supone todavía un importante problema de salud.

El genoma del VHB presenta una tasa de mutación muy alta, 100 veces más que otros virus ADN. Esto hace que sea un virus muy variable, pudiendo producir en un mismo huésped diferentes variantes o *quasiespecies*, diferenciadas por pequeñas mutaciones que favorecen el potencial oncogénico del virus además de atenuar la inmunogenicidad y la antigenicidad.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatitis B virus.
Mutations.
Variants.

Variants or mutations of the hepatitis B virus

Abstract:

Hepatitis B is a life-threatening liver infection caused by the hepatitis B virus (HBV). It is a major health problem worldwide as it can cause chronic liver disease and carries a high risk of death from cirrhosis and liver cancer. It is estimated that there are 250 million people suffering from chronic hepatitis B virus infection. Although the existence of vaccines and antiviral treatments has led to a notable reduction in cases of acute liver failure associated with HBV infection, its chronicity is still an important health problem.

The HBV genome has a very high mutation rate, 100 times more than other DNA viruses. This makes it a highly variable virus, being able to produce in the same host different variants or quasispecies, differentiated by small mutations that favor the oncogenic potential of the virus besides attenuating the immunogenicity and antigenicity.

© 2018 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud a nivel mundial ya que puede causar hepatopatía crónica y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático. En el último informe de la OMS sobre hepatitis víricas, se estima que hay aproximadamente 250 millones de personas que padecen infección crónica por el virus de la hepatitis B, encontrándose más del 60% de los casos en África y en el Pacífico Occidental (OMS, 2017). Gracias a la existencia de vacunas se ha producido una notable reducción de la incidencia de infección aguda por el VHB, especialmente en poblaciones de alto riesgo, pero su cronicidad supone todavía un importante problema de salud a escala mundial^{1, 2}.

El VHB es un virus DNA, hepatotropo no citotóxico perteneciente a la familia de los *Hepadnavirus*, género *Orthohepadnavirus*. La estructura del VHB está formada por una cubierta lipoproteica que envuelve una nucleocápside icosaédrica, en cuyo interior se encuentran, principalmente, la polimerasa vírica y el ADN circular formado por una hebra de DNA completa y otra incompleta, que se circularizan gracias a la complementariedad entre los extremos 5' de ambas hebras¹. En la figura 1 aparece recogida la estructura del virus de la hepatitis B y, en la figura 2, el genoma del virus.

Los diferentes marcadores serológicos de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), tanto aguda como crónica parecen recogidos en la figura 3.

Cuando este virus se presenta ante el sistema inmunológico humano, es capaz de producir una respuesta humoral frente a diferentes antígenos. La cara externa de la bicapa lipídica del virus presenta un antígeno conocido como antígeno de superficie (HBsAg), frente al cual se generan anticuerpos en el hospedador. El HBsAg, también conocido como antígeno Australia, está formado por 3 proteínas: S, M y L, en orden de menor a mayor longitud aminoacídica, codificadas por el gen S. En su estructura tridimensional, este antígeno deja al descubierto al menos 5 epítopos conformacionales (HBs1-HBs5), formando la unión de al menos 3 de ellos el determinante antigénico "a" comprendido entre los aminoácidos 121 a 149 de la región S, dentro del gen S³. Por otra parte, en la estructura de la nucleocápside se encuentra el antígeno Core (HBcAg), también con capacidad inmunogénica. Es una pequeña proteína que forma dímeros que se ensamblan y forman una partícula Core icosaédrica⁴. Su extremo C-terminal rico en argininas, localizado en la cara interna de las partículas, se encarga de unir el RNA pregenómico para la replicación del virus⁵. La cadena de aminoácidos de la proteína core junto con 29 aminoácidos codificados en la región pre-Core, es procesada por el aparato de Golgi liberando a la circulación sanguínea el antígeno e (HBeAg), del que no se conoce su función exacta pero produce el estímulo de los linfocitos B para la generación de anticuerpos, produciendo una respuesta inmunológica de tipo humoral⁶. Además de estos antígenos, existen otras proteínas y enzimas,

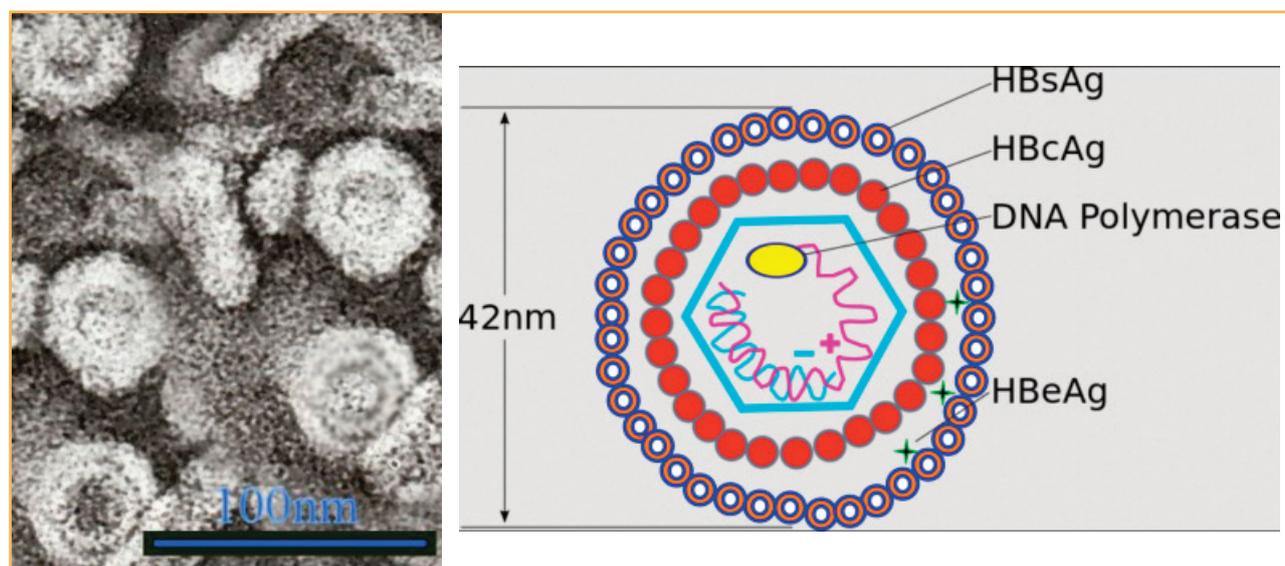


Figura 1. Imagen y estructura del virus de la hepatitis B.

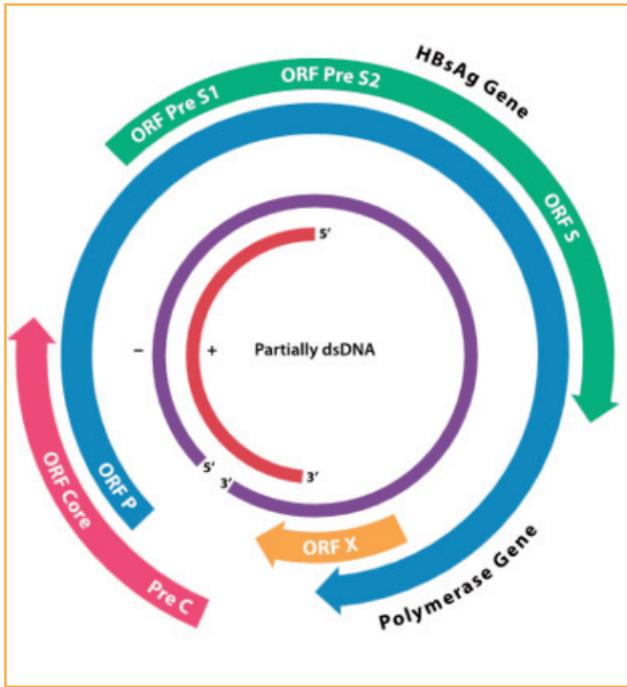


Figura 2. Genoma del virus de la hepatitis B.

como la proteína X o la polimerasa, codificadas en el DNA viral. La polimerasa de este virus posee funciones que en otros virus son realizadas por enzimas independientes. Estas actividades son DNA polimerasa, transcriptasa inversa y actividad ribonucleasa⁷.

Debido a la falta de función correctora de errores y a su actividad retrotranscriptasa, presenta una alta tasa de mutación, influyendo también en este aspecto el solapamiento de genes en el DNA viral. El genoma del VHB presenta una tasa de mutación de $1,4 \cdot 10^{-5}$ sustituciones/nucleótido/año, 100 veces más que otros virus ADN⁸. Esto hace que sea un virus muy variable, pudiendo producir en un mismo huésped diferentes variantes o quasispecies, diferenciadas por pequeñas mutaciones que pueden favorecer el potencial oncogénico del virus y/o de atenuar la inmunogenicidad y la antigenicidad⁹. Actualmente se conocen al menos 10 genotipos diferentes del VHB, nombrados de la "A" a la "J". Para que una variante sea reconocida como un genotipo del VHB debe tener al menos el 8% de su cadena nucleotídica diferente a cualquier otro, considerándose como subgenotipo si presenta del 4 al 8% diferente. Existen evidencias de que los diferentes genotipos y subgenotipos muestran una distribución geográfica característica relacionada también con la progresión clínica y el pronóstico de la enfermedad, además de influir en la respuesta al tratamiento¹⁰.

La definición actual de hepatitis B crónica según la OMS se basa en la demostración de la persistencia del antígeno Australia (HBsAg) en el suero de un paciente durante un periodo de más de 6 meses, clasificación recomendada por las guías clínicas de la American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) y La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL); siendo la persistencia del HBsAg el principal marcador del riesgo de sufrir una hepatopatía crónica y cáncer

de hígado o carcinoma hepatocelular, posteriormente.

También se puede determinar en suero la concentración de ADN vírico, siendo el marcador más específico de replicación viral. Su positividad se suele correlacionar muy directamente con el HBcAg intrahepático, con la ventaja de que su determinación no precisa biopsia. De este modo, conocer los valores de ADN se considera indispensable para tomar la decisión de tratar y para controlar el tratamiento¹¹.

Recientemente, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) ha publicado las recomendaciones para el manejo de la infección crónica por el VHB, mostrando una nueva nomenclatura que clasifica a las diferentes fases de la infección crónica por el VHB según los marcadores serológicos:

- Fase 1: infección por VHB crónica HBeAg positiva, caracterizada por presencia del antígeno "e" del VHB, junto con un nivel elevado de ADN del VHB, un nivel normal de ALT y un nivel mínimo o nulo de fibrosis.
- Fase 2: hepatitis B crónica HBeAg positiva. Se caracteriza por una elevada carga viral del VHB, unos niveles elevados de ALT, un nivel de moderado a grave de necroinflamación hepática y fibrosis progresiva.

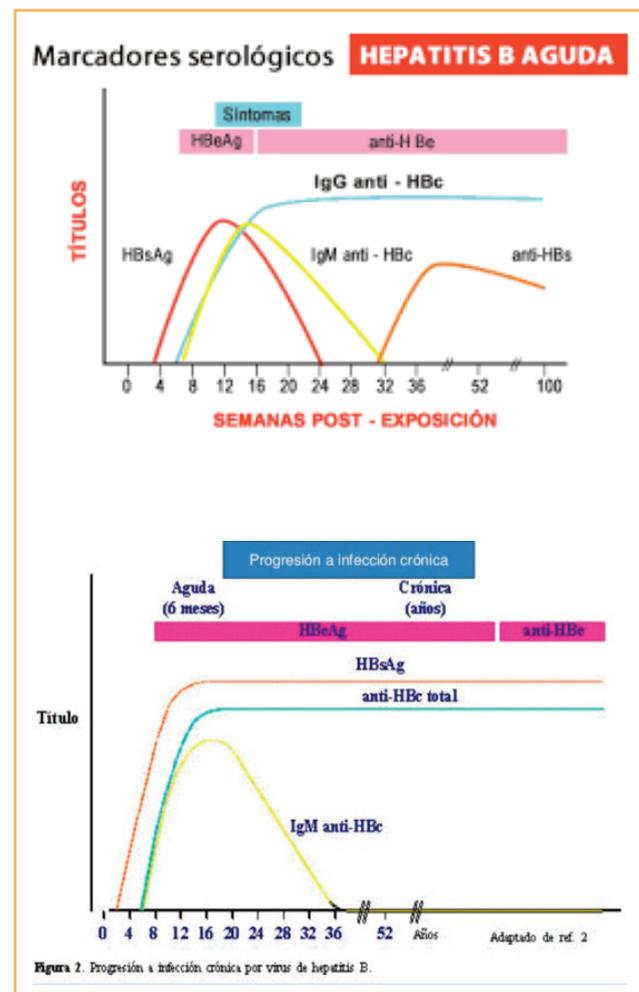


Figura 2. Progresión a infección crónica por virus de hepatitis B.

Figura 3. Marcadores serológicos del virus de la Hepatitis B (arriba hepatitis aguda y abajo hepatitis crónica).

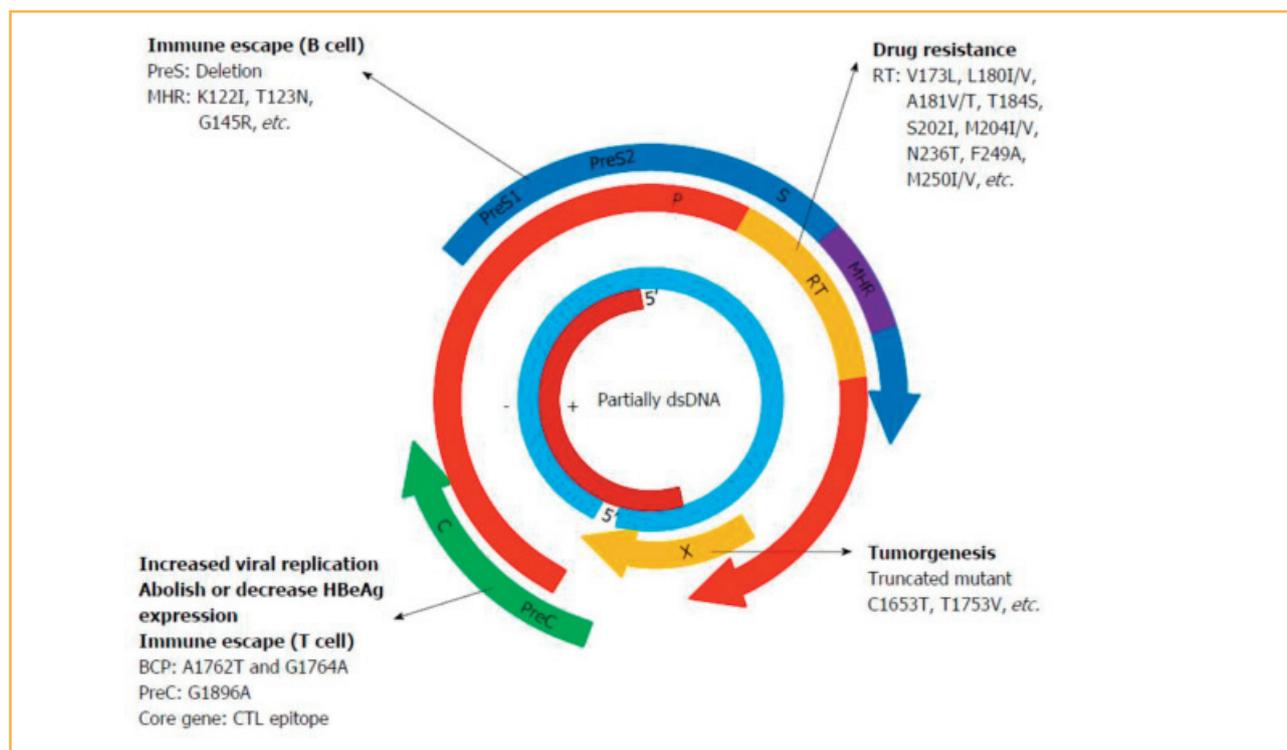


Figura 4. Mutaciones en los genes X, P y C del virus de la hepatitis B más frecuentes. Se muestran las dos hebras del DNA viral (+ y -) (tomada de ¹³).

- Fase 3: infección por VHB crónica HBeAg negativa (anteriormente denominada de portador inactivo).
- Fase 4: hepatitis B crónica HBeAg negativa.
- Fase 5: fase HBsAg negativa (hasta ahora llamada fase oculta). Su principal característica es que el antígeno de superficie del VHB está indetectable.

Esta guía de práctica clínica recomienda la detección de HBeAg y anti-HBe para la determinación de la fase de infección crónica. La medida de los niveles séricos de DNA se considera esencial para el diagnóstico, el establecimiento de la fase de infección, la decisión de comenzar un tratamiento y la monitorización del mismo. En el caso concreto de la infección crónica HBeAg negativa y en pacientes tratados con interferón-alfa, es de utilidad la cuantificación del HBsAg sérico¹².

Mutaciones en el virus de la hepatitis B

El genoma del virus de la hepatitis B se compone de 4 genes que se encuentran solapados en el DNA de doble cadena parcial: gen C, gen S, gen P y gen X. En la figura 4, aparecen recogidas las mutaciones más frecuentes del virus de la hepatitis B en los genes X, P y C¹³.

1. Gen C

El gen C, precore-core (preC/C), contiene la información necesaria para formar la proteína Core y el antígeno e. Las mutaciones que se producen en el promotor basal Core, comprende desde el aminoácido 1742 al 1849, pueden suprimir la producción de RNAm_{preC} a nivel transcripcional contribuyendo así a la síntesis defectiva de HBeAg¹⁴. Las mutaciones en las regiones Core y promotor basal del Core son frecuentemente en-

contradas en pacientes que no expresan el antígeno e, son HBeAg (-) pero si presentan replicación viral activa provocando un daño severo en la función hepática¹⁵. Las mutaciones en el primer aminoácido de la región pre-Core, como las sustituciones A1814C/T, T1815C/A, son encontradas frecuentemente en pacientes con genotipo A y conducen a un fallo en la producción de HBeAg.

También la sustitución de valina por fenilalanina en el residuo 17 de la región pre-Core (G1862T), puede afectar a la expresión de HBeAg interfiriendo en la eliminación de la señal peptidasa¹⁶. Pero la mutación más frecuentemente encontrada en la región pre-Core afecta al nucleótido situado en posición 1896, en la que el triplete UGG pasa a UAG (G1896A) generándose un codón de parada, lo que provoca una terminación prematura de la síntesis de la proteína pre-Core.

La mayoría de mutaciones en esta región son generadas durante la fase de seroconversión en la infección crónica por el virus de la hepatitis B. La proteína o antígeno Core es la principal diana de los Linfocitos T, provocando así, estas mutaciones, infecciones persistentes¹⁷.

Otro cambio descrito es la doble mutación T1762A/A1764G, que se relaciona con la disminución en la síntesis del RNA que codifica la proteína Core y la polimerasa, lo que puede provocar que la carga viral sea baja (<200 UI/mL) (18). Las mutaciones en el extremo C terminal de la región preC/C conducen a alteraciones en la síntesis, transporte y secreción del HBeAg. Así, se produce una acumulación de pro-proteína HBeAg (p22) en los hepatocitos, observándose una disminución de la replicación activa del virus que pro-

voca una disminución de la carga viral detectada en el suero del paciente¹⁴.

Otras 5 mutaciones preC/C, G1896A en la región preC y 4 mutaciones en la región C: E43K, P50A/H/Y, A131G/N/P y S181H/P, han sido relacionadas significativamente con el estatus serológico de HBeAg en pacientes con hepatitis B crónica con el subgenotipo C2¹⁶.

Las mutaciones en la región pre-Core, además de asociarse con la cronificación de la infección por VHB, pueden tener implicaciones clínicas como una inflamación hepática más agresiva o una insuficiencia hepática aguda, asociándose con resistencia al tratamiento con interferón alfa, mayor probabilidad de rechazo del injerto tras un trasplante de hígado, e incluso con el desarrollo de hepatitis fulminante. Sin embargo, también se han encontrado en portadores asintomáticos¹⁹.

2. Gen S

Otro de los genes que componen el ADN del virus de la hepatitis B es el gen S compuesto por 3 regiones preS1/preS2/S, que cuando son traducidas forman las proteínas L, M, S. Estas proteínas dan lugar a la formación del antígeno de superficie dejando al descubierto, al adquirir su estructura tridimensional, el determinante "a", diana de la inmunidad humoral generada por la infección del VHB. Así, las mutaciones que afectan a este epítipo originan variantes de escape, tanto de la inmunidad natural como de la vacunación³.

Las deleciones de fragmentos de PreS pueden afectar a dominios de unión al hepatocito y a la nucleocápside entre otros, siendo aquellas deleciones que afectan al promotor del gen S las más importantes. Este tipo de variantes se relacionan con una acumulación en el retículo endoplásmico de HBsAg generando estrés oxidativo, favoreciendo así el desarrollo de carcinoma hepatocelular²⁰.

La transmisión vertical de estas variantes se describió por primera vez en 1990, en un estudio italiano con niños de madres portadoras que habiendo sido vacunados desarrollaron la infección. Una de las mutaciones encontradas en este estudio es ahora una de las variantes de escape de la vacuna más frecuentemente encontrada: el cambio de una glicina por una arginina en el aminoácido 145 (G145R), perteneciente al segmento del determinante altamente antigénico del HBsAg²¹. También se ha descrito la transmisión horizontal en presencia de altos títulos de HBsAg²².

La sensibilidad y precisión en la detección sérica del HBsAg es fundamental para detectar la infección por el virus de la hepatitis B, para reducir el periodo ventana en la infección aguda y para detectar las variantes de escape y otras variantes mutadas del VHB.

En un estudio se comparó la detección de antígenos mutados según algunos casos descritos en la literatura científica, recombinantes y naturales, de diferentes inmunoensayos disponibles en el mercado diagnóstico.

Tabla I

En la tabla, tomada de la última guía publicada por la EASL en 2017, se muestran los diferentes perfiles de variantes del virus de la hepatitis B relacionadas con la resistencia a los fármacos usados para el tratamiento de la hepatitis B crónica (tomada de 12). (LAM, lamivudina; LDT, telbivudina; ETV, entecavir; ADV, adefovir; TDF, tenofovir disoproxilfumarato; TAF, tenofovir alafenamida. Datos in vitro para tenofovir, in vivo para TDF y sin datos clínicos para TAF).

HBV variant	LAM	LDT	ETV	ADV	TDF/TAF
Wild type	S	S	S	S	S
M204V	R	S	I	I	S
M204I	R	R	I	I	S
L180M + M204V	R	R	I	I	S
A181T/V	I	I	S	R	I
N236T	S	S	S	R	I
L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M + M204V/I ± T184G ± S202I/G	R	R	R	S	S

Según los resultados que obtuvieron, los inmunoensayos de Abbott en diferentes autoanalizadores fueron los que presentaron mayor capacidad de detectar mutaciones en el gen S presentes en el ensayo, aunque la sensibilidad de todos los ensayos fue buena²³. Otro estudio más reciente publicado en 2015, compara dos métodos de detección de HBsAg basados en quimioluminiscencia (Elecsys y Abbot) y estudia su correlación con la carga viral. Los resultados de ambos métodos correlacionan muy bien entre ellos y con la concentración de DNA viral, concluyendo los autores que ambos métodos pueden ser usados en la práctica clínica²⁴.

3. Gen P

El gen P codifica para la formación de la polimerasa del VHB, enzima utilizada como diana en diferentes antivirales usados para el tratamiento de esta infección. Así, las mutaciones en esta secuencia que afectan a dominios catalíticos provocan resistencia a los tratamientos con inhibidores de la enzima que utilizan análogos de nucleótidos/nucleósidos. Cuando éste no puede ser reconocido por la polimerasa, debido a una mutación, disminuye la sensibilidad a la terapia antiviral y el virus se replica.

Las mutaciones en la región YMDD, altamente conservada y esencial en la replicación del virus, pueden producir resistencias y defectos en la replicación. Las mutaciones YVDD (rtM204V) y YIDD (rtM204I), están relacionadas con la resistencia a L-nucleósidos como lamivudina, telbivudina y clevudina, y a entecavir²⁵.

En la tabla I, publicada por la EASL en 2017, se relacionan las variantes más relacionadas con resistencia a fármacos. La secuenciación del gen de la polimerasa, además de permitir conocer las mutaciones que favorecen la resistencia a fármacos, detecta mutaciones en la zona de solapamiento del gen Pol y el gen S donde pueden aparecer codones stop en variantes de escape²⁶.

4. Gen X

La infección crónica por el virus de la hepatitis B es la principal causa de carcinoma hepatocelular, existiendo una evidencia científica acumulada de que el producto viral del gen X juega un importante papel en la patogénesis del citado carcinoma. El antígeno X parece promover la carcinogénesis interaccionando con proteínas que alteran la regulación de diferentes vías de señalización que, a su vez, participan en el ciclo celular y la apoptosis²⁷.

En estos casos podemos encontrar valores muy bajos de HBsAg, por lo que el diagnóstico debe realizarse mediante la demostración de presencia de material genómico, aunque es un perfil infrecuente⁸.

La vacuna recombinante contra el VHB ha sido implementada principalmente en las regiones con alta endemia para la infección contra este virus. La casi totalidad de los países en el mundo han implementado esta vacuna, según los últimos datos de la OMS. En el año 2015, la cobertura mundial con tres dosis de vacuna llegó al 84%, y la cobertura mundial con la dosis

al nacer fue del 39%²⁸. Es decir, 185 países de todo el mundo (95%), habían introducido la vacunación frente a la hepatitis B en los calendarios infantiles y 97 países (49%), habían introducido la dosis recomendada al nacimiento²⁹.

Los anticuerpos producidos en respuesta a la vacuna están dirigidos contra el determinante "a" del HBsAg, pero a pesar de la disponibilidad de una vacuna efectiva, la hepatitis B sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial^{30, 31}. Algunas cepas mutantes pueden ser escasas o nulumamente neutralizadas por los anticuerpos anti-HBs adquiriendo una clara ventaja biológica sobre la cepa silvestre que las originó: presentan la posibilidad de replicarse en el hospedador del que surgen y en individuos vacunados³.

Existe consenso en considerar que las cepas mutantes en el gen S, independientemente de cuál sea su origen, pueden ser transmitidas de manera vertical y horizontal y conservan la capacidad de generar infecciones activas, susceptibles de cronificación, en individuos vacunados. Esto puede suponer la diseminación de estas cepas generando un importante problema de salud pública³.

Además de la formación de variantes de escape por mutaciones en el gen S por el tratamiento preventivo con inmunización pasiva, existen variantes que pueden conferir resistencia a un fármaco, a una familia de fármacos, incluso resistencia cruzada entre varios antivirales. Este tipo de variantes se relacionan más con mutaciones en el gen de la polimerasa (gen P).

Cuando un paciente con hepatitis B crónica, en el que hospedan este tipo de variantes es sometido a terapia antiviral, se ejerce una presión selectiva positiva sobre las cepas mutantes, favoreciendo su replicación gracias a la eliminación de la cepa salvaje. La incidencia de la aparición varía según la carga viral previa al tratamiento, la rapidez de la supresión de la replicación viral por el fármaco, el tiempo de exposición al mismo y exposición previa a otros antivirales³².

En 2011 se publicó un estudio sobre un ensayo mejorado en sensibilidad y detección de mutantes para la detección del antígeno de superficie (HBsAg). Comparado con otros dos inmunoensayos, se evaluó la detección de 9 mutantes para el determinante "a", observando que este nuevo ensayo mejoró al resto, detectando los mutantes con las sustituciones T123A y D144A y la inserción en la posición 122, dentro de la región que forma el determinante "a"³³.

Las mutaciones que provocan un cambio en el antígeno, ya sean del antígeno de superficie (HBsAg) o del antígeno e (HBeAg), hacen que éste no sea detectado en el suero del paciente por los métodos comerciales convencionales de análisis; este hecho, unido a que estos cambios son capaces de eludir la respuesta inmunitaria, por lo cual se complica la detección de la enfermedad por los métodos serológicos. Este aspecto, cobra especial relevancia en la transmisión del virus en las transfusiones de sangre y en los trasplantes, ya que los virus de la hepatitis B mutantes podrían no ser detectados³³.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- 1 Garcia Alonso F, Martín Mateos R, Moreira Vicente V. Pharmacological treatment of acute hepatitis B. *Med Clin*. 2012;138:633-7.
- 2 Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades. A global analysis. *J Hepatol* 2017; 66: 48-54.
- 3 Navarro D, Esparcia O, Granda S. Mutantes del virus de la Hepatitis B en el gen S. *SEIMC*. 2006.
- 4 Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(3): 249-255.
- 5 Zlotnick A, Cheng N, Stahl SJ, Conway JF, Steven a C, Wingfield PT. Localization of the C terminus of the assembly domain of hepatitis B virus capsid protein: implications for morphogenesis and organization of encapsidated RNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(18):9 556-61.
- 6 Ou J. Molecular biology of hepatitis B virus e antigen. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 12(9-10): S178-87.
- 7 Nassal M. Hepatitis virus B replication: novel roles for virus-host interactions. *Intervirology*. 1999; 42: 100-16.
- 8 García Bermejo I. Anomalías y patrones serológicos infrecuentes de los marcadores diagnósticos del virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2007;25:21-8.
- 9 Aragri M, Alteri C, Battisti A, Di Carlo D, Minichini C, Sagnelli C, et al. Multiple hepatitis B virus (HBV) quasispecies and immune-escape mutations are present in HBV surface antigen and reverse transcriptase of patients with acute hepatitis B. *J Infect Dis* 2016; 213(12): 1897-905
- 10 Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5427-34.
- 11 Buti M. Actualización en el tratamiento de la hepatitis crónica B. *Gastroenterol Hepatol*. 2004; 27: 55-7
- 12 EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. 2017.
- 13 Zhen-Hua Zhang, Chun-Chen Wu, Xin-Wen Chen, Xu Li, Jun Li, Meng-Ji Lu. Genetic variation of hepatitis B virus and its significance for pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(1): 126-144
- 14 Kim H, Lee S-A, Do SY, Kim B-J. Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(17): 4287.
- 15 Wang X-L, Ren J-P, Wang X-Q, Wang X-H, Yang S-F, Xiong Y. Mutations in pre-core and basic core promoter regions of hepatitis B virus in chronic hepatitis B patients. *World J Gastroenterol [Internet]*. 2016;22(11):3268.
- 16 Guarnieri M, Kim K-H, Bang G, Li J, Zhou Y, Tang X, et al. Point mutations upstream of hepatitis B virus core gene affect DNA replication at the step of core protein expression. *J Virol*. 2006;80(2):587-95.
- 17 Kim H, Lee SA, Kim DW, Lee SH, Kim BJ. Naturally Occurring Mutations in Large Surface Genes Related to Occult Infection of Hepatitis B Virus Genotype C. *PLoS One*. 2013;8(1).
- 18 Parekh S, et al. Genomereplication, virion secretion, and e antigen expression of naturally occurring hepatitis B virus core promoter mutants. *J Virol* 2003; 77(12): 6601-12
- 19 Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, et al. Role of Hepatitis B viral load and basal core promoter mutation in hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *J Infect Dis*. 2006; 193: 1258-65
- 20 Chen Y, Qian F, Yuan Q, Li X, Wu W, Guo X, et al. Mutations in hepatitis B virus DNA from patients with coexisting HBsAg and anti-HBs. *J Clin Virol* 2011; 52: 198-203
- 21 Carman W, Zanetti A, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet*. 1990;11: 325-9.
- 22 Chakravarty R, Neogi M, Roychowdhury S, Panda C. Presence of hepatitis B surface antigen mutant G145R DNA in the peripheral blood leukocytes of the family members of an asymptomatic carrier and evidence of its horizontal transmission. *virus Res*. 2002; 90(1-2): 133-41.
- 23 Moerman B, Moons V, Sommer H, Schmitt Y, Sletter M. Evaluation of sensitivity for wild type and mutant forms of hepatitis B surface antigen by four commercial HBsAg assays. *Clin Lab*. 2004; 50(3-4): 159-62.
- 24 Gupta E, Pandey P, Kumar A, Sharma M K, Sarin S K. Correlation between two chemiluminescence based assays for quantification of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Indian J Med Microbiol* 2015; 33: 96-100
- 25 Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int*. 2008; 2(2):147-51.
- 26 Caligiuri P, Cerruti R, Icardi G, Bruzzone B. Overview of hepatitis B virus mutations and their implications in the management of infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(1): 145-154
- 27 Kew MC. Hepatitis B virus x protein in the pathogenesis of hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26 Suppl 1: 144-152
- 28 OMS. Hepatitis B. Internet. Consultado el 7 de marzo de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>.
- 29 Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 7 July 2017, 92th year. n° 27. 2017; 92, 369-392. Internet. Consultado marzo de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/wer>.

- 30 Sung W-K, Zheng H, Li S, Chen R, Liu X, Li Y, et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* [Internet]. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. 2012; 44(7): 765–9.
- 31 Jaramillo CM, Navas M-C. [Escape mutants of hepatitis B virus]. *Rev Chil Infectol*. 2015; 32(2): 190–7.
- 32 Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, Conjeevaram H, Marrero J, Oberhelman K, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2006; 44(2): 283–90.
- 33 Lou SC, Pearce SK, Lukaszewska TX, Taylor RE, Williams GT, Leary TP. An improved Abbott ARCHITECT assay for the detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). *J Clin Virol*. 2011; 51(1): 59–63.

IN MEMÓRIAM

Gac Med Bilbao. 2018;115(2):104



José Manuel Larrinaga Mendizabal

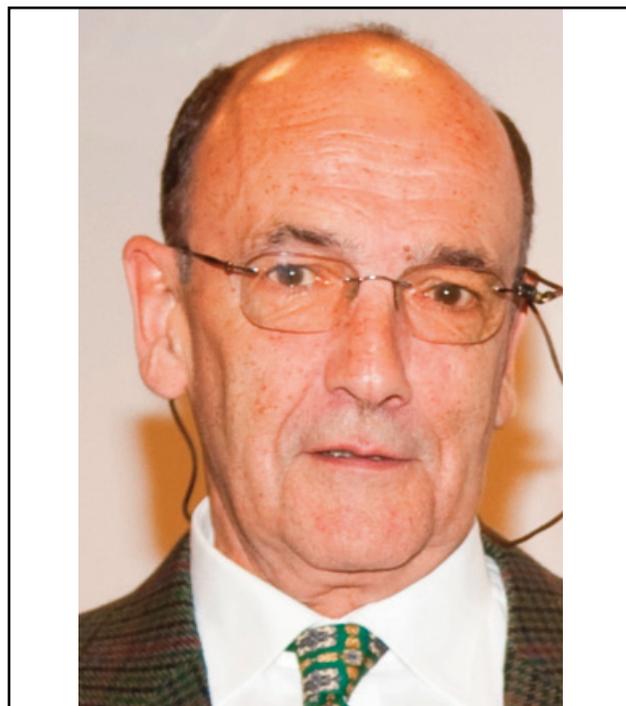
Urólogo, ginecólogo, médico del Iguualatorio Médico Quirúrgico y jefe clínico del Hospital Universitario Cruces

Coincidiendo con el primer aniversario del óbito del doctor José Manuel Larrinaga, acaecido en Getxo, Bizkaia, el 21 de junio de 2017, a los 78 años de edad, se publica este obituario, que en su momento reimitió el doctor Ángel Pastor, vocal de la junta de gobierno de la Academia y que, por razones de índole técnica, no se pudo publicar en su momento.

¿Cuántas mujeres vizcainas no habrán pasado por su consulta...? Más allá de su dilatada trayectoria, la calidad profesional de su trabajo y su precisión quirúrgica, la huella que quedó tras el fallecimiento del ginecólogo José Manuel Larrinaga Mendizabal es su calidad humana, ponderada tanto por los compañeros de profesión como por las miles de mujeres que trató y el puñado de amigos que dejó. Vayan por delante, nuevamente, mis condolencias a su esposa Carmen, hijos, nietos y toda su familia.

Durangués, de raza, su energía vital desbordante le llevó al desarrollo de una amplia y extensa trayectoria profesional; se especializó en Urología y, casi de inmediato, en Ginecología, en el Hospital Donostia. Su formación le llevó al desempeño de diversos cargos asociados a dichos conocimientos. Así, fue Jefe Clínico en el Hospital de Cruces, cargo que compaginó con el trabajo en su consulta privada y en el Iguualatorio Médico-Quirúrgico; en la clínica del Dr. San Sebastián de Deusto primero y en la Clínica San Francisco Javier después. Tal volumen y dedicación de trabajo propició que, asistidos por su ciencia, nacieran muchos de los actuales vizcainos.

Un puñado de rasgos hablan de su carácter. José Manuel presumía de su origen: hijo de obrero. Fue estudiante brillante, tanto en Bachiller como en la Universidad de Salamanca, donde, a la manera de su admirado Miguel de Unamuno, adquirió, en su medida, gran arraigo. Destacó mucho como médico, cierto es.



Pero todavía más como buena persona. Fue el mejor amigo de los muchos que tuvo, utilizando esa fuerza vital de la que disponía para ayudar siempre a quien lo necesitó. Dejó un recuerdo imborrable y un ejemplo de generosa humanidad en su ejercicio profesional y en toda su vida.

Adiorik ez! Adiskide.

Ángel Pastor Rodríguez
Vocal de la junta de gobierno de la ACMB y uno de los muchos que tuvimos el privilegio de ser sus amigos

¿Quieres ser académico?

AHORA TE PUEDES INSCRIBIR EN LÍNEA A TRAVÉS DE LA PÁGINA WEB DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO

WWW.ACMBILBAO.ORG

www.acmbilbao.org

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Identificate | Contactar | Mapa web

Escriba las palabras clave ... Buscar

La Academia » Gaceta Médica de Bilbao » Noticias y Agenda » Formación » Secciones y Sociedades » Pacientes » Documentación

Si ya eres académico
REGISTRATE

Si quieres ser académico
INSCRÍBETE

COMUNICADOS Y NOTICIAS

Concierto de navidad a beneficio de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao
dic 09, 2013

Memorial. Albert Jovell
2013

2013 Acto Institucional ACMB. Inicio Curso Académico
dic 02, 2013

Ver todas

Patrocinada por:

Contacto

Nombre

Entérate antes que nadie y participa de sus actividades, secciones, cursos y conferencias, tanto de Medicina, como de otras Ciencias de la Salud

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao se fundó en 1895.

Tu hospital privado. Hecho para Bizkaia

El Hospital Quirónsalud Bizkaia forma parte de una red asistencial internacional, en la que profesionales de primer nivel están comprometidos con la salud persona a persona.

- Todas las especialidades médico-quirúrgicas en un único centro.
- Urgencias 24 horas con especialista presencial: generales, ginecológicas, obstétricas y pediátricas.
- Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.
- Red asistencial en todo el País Vasco.

Hospital Quirónsalud Bizkaia, un centro pensado, creado y hecho para ofrecer la mejor calidad asistencial en Bizkaia.



RPS 122/18

Responsable Asistencial: Dr. Armando Cortezón. Ldo. En Medicina y Cirugía

Hospital Quirónsalud Bizkaia
Carretera de Leioa-Unbe, 33 bis
Junto a la Universidad del País Vasco - 48950 Erandio (Bizkaia)
902 445 595
Cita previa **901 500 501**

Hospital  **quirónsalud**
Bizkaia



Portal del Paciente Quirónsalud

Accede online a tus resultados y gestiona tus citas en quironsalud.es o en nuestra App.

quironsalud.es

