

ISSN 0304-4858 | e-ISSN 2173-2302

# Gaceta Médica de Bilbao

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

Vol. 118, No. 3. Julio-Septiembre 2021  
118. Libur. 3. Zenb. 2021ko Uztaila-Iraila  
Vol. 118, No. 3. July-September 2021

Publicación incluida en:  
SCOPUS, Scimago Journal &  
Country Rank (SJR), NLM  
(NLMUID 7505493), Excerpta  
Medica Data Base (EMBASE),  
Google Scholar, DIALNET,  
Latindex, Inguma

Euskaraz dagoen lehen  
aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas  
médicas de España.  
Fundada en 1894



125 urte / años  
1895-2020

BILBOKO  
MEDIKU ZIENTZIEN  
AKADEMIA  
ACADEMIA DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
DE BILBAO

[www.acmbilbao.org](http://www.acmbilbao.org)

[www.gacetamedicabilbao.eus](http://www.gacetamedicabilbao.eus)

**COMPROMISOS IMQ**

# Compromiso #3 Ponértelo fácil con soluciones digitales



Vídeo consulta



Oficina online



Chat médico



Tarjeta IMQ en el móvil

y muchos más en la APP de IMQ.



> Queremos comprometernos contigo.  
Descubre cómo.

Contrátalo en [imq.es](http://imq.es), en el 900 81 81 50 o en nuestra red de oficinas:

**BIZKAIA**

Máximo Aguirre, 18 bis, 48011  
Bilbao

**GIPUZKOA**

Plaza de Euskadi, 1, 20002  
Donostia

**ARABA**

Av. Gasteiz, 39, 01008  
Vitoria-Gasteiz

Ver condiciones generales de la póliza. RPS 122/20.

 **IMQ**  
Cuidamos de ti

# GACETA MÉDICA DE BILBAO



125 *urte / años*  
1895-2020

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  
Julián Aguirrezabal Iñarritu  
Antonio del Barrio Linares  
Ángel Barturen Barroso  
Jacinto Bátiz Cantera  
Francisco L. Dehesa Santisteban  
Fernando Hernando Echevarría  
Carmen de la Hoz Torres

M.<sup>a</sup> Carmen N. Espinosa Furlong  
Juan I. Goiria Ormazabal  
Fco. Javier Goldaracena  
Adrian Aginagalde Llorente  
Juan Carlos Ibáñez de Maeztu  
José Manuel Llamazares  
Arsenio Martínez Álvarez  
Gabriel Martínez Compadre

Agustín Martínez Ibarгүйen  
Alberto Martínez Ruiz  
Teresa Morera Herreras  
Guillermo Quindós Andrés  
Alfredo Rodríguez Antigüedad  
Juan José Zarranz Imirizaldu

## Junta de Gobierno (ACMB)

### Presidente

Ricardo Franco Vicario

### Vicepresidente Biología

M.<sup>a</sup> Isabel Tejada Mínguez

### Vicepresidente Farmacia

Antonio del Barrio Linares

### Vicepresidente Medicina

Agustín Martínez Ibarгүйen

### Vicepresidente Odontología

Ana María García Arazosa

### Vicepresidente Veterinaria

Francisco L. Dehesa Santisteban

### Secretario general

Gorka Pérez-Yarza Pérez-Irezabal

### Secretario de actas

Miguel Ángel Ulibarrena Sainz

### Bibliotecario

Eduardo Areitio Cebrecos

### Tesorero

Víctor Echenagusia Capelastegui

### Jefe de redacción

Julen Ocharan Corcuera

### Secretaria de redacción

Elena Suárez González

### Vocales

M.<sup>a</sup> Luisa Arteagoitia González

Beatriz Astigarraga Aguirre

Eugenio Domínguez Zapatero

Lourdes Íscar Reina

Alberto Martínez Ruiz

Miren Agurtzane Ortiz Jauregui

Mikel Sánchez Fernández

Elixabete Undabeitia P. 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](http://www.acmbilbao.org). E-mail: [academia@acmbilbao.org](mailto:academia@acmbilbao.org)

Envío de artículos a Gaceta Médica de Bilbao: [gacetamedicabilbao@acmbilbao.org](mailto:gacetamedicabilbao@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**

Antonio Méndez Durán, CDMX, México

### **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**

Luc Montaigner, París, Francia

## Comité editorial (presidentes de las secciones)

### **Alergología**

Pedro Gamboa Setién

### **Análisis Clínicos**

Paloma Liendo Arenaza

### **Anestesia y Reanimación**

Alberto Martínez Ruiz

### **Biología**

Nieves Zabala Arriaga

### **Cardiología**

Alain Laskibar Asua

### **Cirugía General-Laparoscopia**

Carlos Pérez San José

### **Cirugía Plástica**

Francisco J. García Bernal

### **Cirugía Vascul y Angiología**

Ángel Barba Vélez

### **Cuidados Paliativos**

Jacinto Bátiz Cantera

### **Dolor (Tratamiento del)**

María Luisa Franco Gay

### **Economía de la Salud**

Joseba Vidorreta Gómez

### **Educación Médica**

Jesús Manuel Morán Barrios

### **Emergencias y Medicina Crítica**

Gontzal Tamayo Medel

### **Endocrinología**

Amelia Oleaga Alday (SEDYNE)

### **Estudiantes de Medicina**

Iñigo Arroyo Pérez

### **Euskera y plurilingüismo**

Agurtzane Ortiz Jauregi

### **Farmacología**

Juan del Arco Ortiz de Zárate

### **Gastroenterología**

Maite Bravo Rodríguez (Gastro. Viz.)

### **Geriatría**

Naiara Fernández Guitiérrez

### **Gestión y Calidad Asistencial**

María Luisa Arteagoitia

### **Ginecología y Obstetricia**

Álvaro Gorostiaga Ruiz-Garma

### **Hematología**

José Antonio Márquez Navarro

### **Historia ciencias de la salud**

Enrique Aramburu Araluce

### **Jóvenes-Residentes**

Iñigo Arroyo Pérez

### **Medicina del Trabajo**

Juan Ignacio Goiria Ormazabal

### **Medicina Deportiva**

José Antonio Lekue gallano

### **Medicina Familiar**

Jesús Merino Chaves

### **Medicina Física y Rehab.**

Eva Lomas Larrumbide

### **Medicina Interna**

Ricardo Franco Vicario

### **Medicina Legal y Forense**

Francisco Etxeberria Gabilondo

### **Nefrología-Hipertensión**

Rosa Inés Muñoz González

### **Neumología**

Isabel Urrutia Landa

### **Neurofisiología**

Silvia Taramundi Argüeso

### **Neurología**

Juan José Zarranz Imirizaldu

### **Odontología**

Alberto Anta Escuredo

### **Oftalmología**

Nerea Martínez Alday

### **Oncología Médica**

Guillermo López Vivanco

### **Otorrinolaringología**

Arantza Ibargutzi Álvarez (SVORL)

### **Pediatría**

Jesús Rodríguez Ortiz

### **Psicosomática**

Isabel Usobiaga Sayés

### **Radiología/Diag. por la Imagen**

Arsenio Martínez Álvarez

### **Relaciones con Hispanoamérica**

José Luis Neyro Bilbao

### **Relaciones Internacionales**

Julen Ocharan

### **Reumatología**

Olaia Fernández Berrizbeitia

### **Salud Pública**

Enrique Peiró Callizo (Socinorte)

### **Salud y Medio Ambiente**

Enrique García Gómez

### **Toxicomanías**

Javier Ogando Rodríguez

### **Traumatología**

Eduardo Álvarez Irusteta

### **Urgencias**

Patricia Martínez Olaizola

### **Urología**

José Gregorio Pereira Arias

### **Vacunas y Antimicrobianos**

Lucila Madariaga Torres

### **Valoración del daño corporal**

Fernando Loidi Yurrita

### **Veterinaria**

Ramón A. Juste Jordán

# SUMARIO

Gaceta Médica de Bilbao



125 urte / años  
1895-2020

BILBOKO  
MEDIKU ZIENTZIEN  
AKADEMIA  
ACADEMIA DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
DE BILBAO

Vol. 118, No. 3. Julio-Septiembre 2021  
118. Libur. 3. Zenb. 2021ko Uztaila-Iraila  
Vol. 118, No. 3. July-September 2021

## Editorial / Editorial / Editorial

**Declaración vasca a favor de la suspensión temporal de las patentes de las vacunas para la COVID-19**  
**COVID-19 txertoen patenteak aldi baterako etetearen aldeko euskal aldarria**  
**Basque declaration in favor of the temporary suspension of patents for COVID-19 vaccines**  
Ocharan-Corcuera Julen. .... 163

## Original / Originala / Original

**Estudio de la tuberculosis del sistema nervioso central durante una década, 2003-2012. Inmigración y resistencia a los medicamentos**  
**Nerbio-sistema zentralaren tuberkulosiaren azterketa hamarkada batez, 2003-2012. Immigrazioa eta medikamentuekiko erresistentzia**  
**Study of Central Nervous System Tuberculosis over a Decade, 2003-2012. Immigration and Drug Resistance**  
Martínez-Olaizola Patricia, Franco-Vicario Ricardo, Carpintero-Sánchez, Jesús-María, De-la-Peña-Trigueros Mireia, Madariaga-Torres Lucila, Cubas-Largacha Luis-Cosme. .... 165

## Nota clínica / Ohar klinikoa / Clinical note

**Síndrome coronario agudo (SCA) como diagnóstico diferencial en el RGE: a propósito de un caso**  
**Síndrome coronario agudo (SCA) RGEko diagnostiko diferencial gisa: kasu bati dagokionez**  
**Acute Coronary Syndrome (ACS) as a Differential Diagnosis in GER: A case report**  
Merino-Chaves Jesús, Zaldua-García Andrea, Orokieta-Rincón Oihane, Varona-Peinador Mercedes. .... 173

## Revisión / Berrikuspen / Review

**Revisión de hechos científicos y explicaciones vigentes de la epidemia de obesidad**  
**Obesitate-epidemiari buruz indarrean dauden gertakari zientifikoak eta azalpenak berrikustea**

## Review of scientific facts and current explanations of the obesity epidemic

Lobato-Huerta Sagrario, Moneda-Rovira Juan-Víctor, López-Santos Héctor-Alfonso, Martínez-Tovilla Yaneth, Meléndez-Aguilar José-Hugo-Eloy. .... 178

**La gripe de 1918 o la "madre de todas las pandemias" en Bilbao reflejada en *La Gaceta Médica del Norte***  
**1918ko gripea edo "pandemia guztien ama" Bilbon, Iparraldeko Gazeta Medikoan islatuta**  
**The 1918 flu or the "mother of all pandemics" in Bilbao reflected in the Northern Medical Gazette**  
Zarranz-Imirizaldu Juan-José. .... 192

**Cáncer de mama en la era genómica: ¿sirve de algo la detección precoz?**  
**Bularreko minbizia era genomikoan: Baiorik al du detekzio goiztiarra?**  
**Breast Cancer in the Genomic Age: Does Early Detection Help?**  
López-Ruiz José-Antonio. .... 201

**Estudio de algunos aspectos sobre las vacunas frente al SARS-CoV-2**  
**SARS-CoV-2ren aurkako txertoei buruzko alderdi batzuk aztertzea**  
**Study of some aspects about vaccines against SARS-CoV-2**  
San-Miguel-Hernández Ángel, San-Miguel-Rodríguez María. .... 214

## Art. Especial / Artikulu berezia / Special article

**Evolución de las capacidades funcionales y neurosensoriales. Procesos biológicos de envejecimiento con proyección en la prevención de riesgos laborales (PRL)**  
**Gaitasun funtzionalen eta neurosentsorialen bilakaera. Laneko arriskuen prebentzioan proiektzioa duten zahartze-prozesu biologikoak**  
**Evolution of functional capacities and neurosensorial. Biological processes of aging with projection in the prevention of occupational risks**  
Franco-Vicario Ricardo. .... 224

**La imagen corporal, la alta costura y Cristóbal Balenciaga vistos por un neurólogo**  
**Gorputz irudia, goi joskintza eta Cristobal Balenciaga neurologo batek ikusi ditu**  
**Body image, haute couture and Cristóbal Balenciaga seen by a neurologist**  
 Zarranz-Imirizaldu Juan-José ..... 228

**Carta al dir. / Zuz. gutuna / Letter to edit.**

**De retos, transformaciones y compromiso**  
**Erronkak, eraldaketak eta konpromisoa**  
**Of challenges, transformations and commitment**  
 Astigarraga-Aguirre Beatriz ..... 236

**Medicofobia ¿existe realmente?**  
**Medikofobia benetan existitzen da?**  
**Medophobia, does it really exist?**  
 Pastor-Rodríguez Ángel ..... 237

**Pandemia y profesionales de la Psicología**  
**Pandemia eta Psikologiako irakasleak**  
**Pandemic and Psychology Professionals**  
 Rubio-Tejada Coro ..... 238

**Rev. Bibliográfica / O. bibliografikoa / Bibliographic rev.**

**Reseña del libro 'Sobre la crianza', del Dr. Jesús Rodríguez Ortiz de Salazar**  
**Jesús Rodríguez Ortiz de Salazar doktorearen 'Heziketari buruz' liburuaren aipamena**  
**Review of the book On parenting, by Dr. Jesús Rodríguez Ortiz de Salazar**  
 Pascual Clotilde ..... 240

**In Memoriam / In Memoriam / In Memoriam**

**Pedro Bilbao Zulaica**  
**Pedro Bilbao Zulaica**  
**Pedro Bilbao Zulaica**  
 Pineda Joseba ..... 242



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



## Declaración vasca a favor de la suspensión temporal de las patentes de las vacunas para la COVID-19

COVID-19 txertoen patenteak aldi baterako etetearen aldeko euskal aldarria

Basque declaration in favor of the temporary suspension of patents for COVID-19 vaccines

*El 25 de mayo de 2021, el Lehendakari, Iñigo Urkullu, ha leído una declaración vasca en favor de la suspensión temporal de las patentes de las vacunas frente a la COVID-19. Donde, se pone de manifiesto lo siguiente:*

"La apuesta por el derecho a la salud en nuestro territorio, así como en otras realidades, ha sido una preocupación y una ocupación permanente de la institucionalidad pública vasca, así como de la sociedad. Esto se ha concretado en un compromiso para el desarrollo en acciones e iniciativas que han promovido el acceso universal a la salud de la población vasca, población extranjera aquí residente, así como poblaciones de otros países".

"En la actualidad, estamos ante una de las emergencias de salud pública más grave de la historia reciente. Ya se han perdido más de 3,5 millones de vidas en todo el mundo. La economía mundial puede perder billones de dólares si la tasa de inmunización no aumenta rápidamente en todo el mundo. Muchos sistemas nacionales de salud están cerca del colapso, economías enteras están doblegadas y el medio de vida de millones de personas está en juego".

"La COVID-19 nos ha enseñado que no es posible superar esta pandemia hasta que no la erradiquemos de todos los rincones del planeta. En este sentido, el compromiso permanente del Gobierno Vasco se ha visto reforzado este año con una dotación de recursos económicos al COVAX-AMC, Fondo de Acceso Global para Vacunas COVID-19. No obstante, son necesarias más acciones, y una de ellas es aumentar de manera urgente y exponencial la fabricación y la disponibilidad de vacunas, así como garantizar su reparto equitativo a nivel mundial, lo cual requiere compartir de forma amplia el

conocimiento, los datos, los recursos y la propiedad intelectual, especialmente con los países de ingresos bajos y medianos".

"Países como India y Sudáfrica solicitaron una exención de las patentes el pasado mes de octubre que facilitara la posibilidad de compartir la propiedad intelectual y el conocimiento de las vacunas, medicamentos y productos sanitarios relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la COVID-19. En la actualidad, el Director General de la Organización Mundial de la Salud, y más de cien gobiernos estatales, apoyan la exención temporal y puntual de determinadas obligaciones recogidas en los Acuerdos sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC). Con esta iniciativa se evitarían los oligopolios generados por la propiedad intelectual y se promovería la libertad de operar permitiendo una colaboración que aumente y acelere la disponibilidad, accesibilidad y asequibilidad de las vacunas para la COVID-19 a nivel mundial".

"En un contexto en el que tanto la Organización Mundial de la Salud, el Consejo sobre los Acuerdos de Propiedad Intelectual (ADPIC) y el G7 cuentan en sus agendas de trabajo con este tema, quienes firman a continuación manifiestan su apoyo a la exención temporal y puntual de las patentes para las vacunas y otras herramientas médicas vinculadas a la COVID-19. Este apoyo se basa en que se considera que es necesario cooperar a escala mundial para eliminar los posibles obstáculos que impiden garantizar que las vacunas se desarrollen y fabriquen en cantidad suficiente y se distribuyan luego a tiempo y de manera inclusiva en todo el mundo. Y porque la apuesta por el derecho a la salud



**Figura 1.** Tras la lectura, el Lehendakari ha mantenido una reunión de trabajo con todas las personas responsables de las organizaciones firmantes.

debe asegurar que los derechos de propiedad intelectual no impidan a ningún país garantizar el disfrute de este derecho".

*El Lehendakari, Iñigo Urkullu-Renteria, acompañado de las consejeras Gotzone Sagardui y Beatriz Artolazabal, ha leído, la dicha declaración vasca. En el acto han estado presentes todas las personas que, junto con el Lehendakari, han suscrito la declaración: David Noguera-Hancock, presidente de Médicos sin Fronteras España; Esteban Beltrán, director general de Amnistía Internacional; Beatriz Novales-Colado, directora del departamento de Programas, Ciudadanía e Incidencia de Oxfam Intermón; Milagros López de Ocariz,*

*presidenta del Consejo de Farmacéuticos del País Vasco; Manuel García-Bengoechea, presidente del Consejo de Colegios de Médicos del País Vasco; M.<sup>a</sup> José García Etxaniz, presidenta del Colegio de Enfermería de Bizkaia (en nombre de los Colegios Oficiales de Araba, Bizkaia y Gipuzkoa); y el Prof. Dr. Ricardo Franco Vicario, presidente de la Academia Ciencias Médicas de Bilbao.*

Dr. Julen Ocharan Corcuera  
 Jefe de redacción de la Gaceta Médica de Bilbao  
 1 de junio de 2021



## Study of Central Nervous System Tuberculosis over a Decade, 2003-2012. Immigration and Drug Resistance

Martínez-Olaizola Patricia<sup>a</sup>, Franco-Vicario Ricardo<sup>a</sup>, Carpintero-Sánchez Jesús-María<sup>b</sup>, De-la-Peña-Trigueros Mireia<sup>a</sup>, Madariaga-Torres Lucila<sup>c</sup>, Cubas-Largacha Luis-Cosme<sup>d</sup>

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada Bilbao-Basurto. Hospital Universitario Basurto. Bilbao, España

(b) Departament de Salut València. Departament de Salut València La Fe. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia, España

(c) Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Facultad de Medicina y Enfermería. Departamento de Inmunología, Microbiología y Parasitología. Leioa, España

(d) Universidad de Deusto. Departamento de Cálculo. Deusto, España

Recibido el 29 de junio de 2020; aceptado el 30 de junio de 2021

### Abstract:

#### Introduction:

Central nervous system tuberculosis (CNS-TB) is uncommon but is among the most severe presentations of tuberculosis. We studied CNS-TB over 10 consecutive years (2003-2012) at Basurto University Hospital (Spain).

#### Methods:

This was a retrospective descriptive study of all patients diagnosed with CNS-TB between 1 January 2003 and 31 December 2012. We analysed epidemiological, clinical and microbiological characteristics of the disease, the association between TB and HIV, treatments including adverse effects and resistance, mortality, sequelae and migrant status. The study was approved by the hospital's Ethics and Research Unit.

#### Results:

Out of 526 patients with TB, 23 (4.3%) were diagnosed with CNS-TB. Of these, 39% were foreign born, none were <20 years of age, and half were HIV positive. The mortality rate was 22%-30%. The most common symptoms were fever (60%) and altered consciousness (60%); 39% of patients had TB at another site, 78% had tuberculous meningitis and 95% had elevated cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels. Overall, 83% received quadruple therapy. Two foreign-born individuals relapsed. No drug resistance was observed.

### KEYWORDS

Tuberculosis.  
Central Nervous System.  
Multidrug-Resistant.  
Human Migration.

**Conclusions:**

Overall, CNS-TB accounts for 4.3% of TB cases, tuberculous meningitis being the most common form. No cases were observed in children. Patients with TB including CNS-TB should undergo HIV serological screening.

A disproportionate number of cases of CNS-TB occur in immigrants and hence they should be a target population for improving TB control in our setting. It is important to identify patients' place of origin, to ascertain the prevalence of TB and level of drug resistance there, as this information might influence their management.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**PALABRAS CLAVE**

Tuberculosis.  
Sistema Nervioso Central.  
Multirresistente.  
Migración Humana.

**Estudio de la neurotuberculosis década 2003-2012. Inmigración y fármaco resistencia.****Resumen:****Introducción:**

La afectación tuberculosa del Sistema Nervioso Central o Neurotuberculosis (NTB), aunque poco frecuente, es una de las presentaciones más graves de la enfermedad tuberculosa (TB). Se realiza el estudio de la NTB durante 10 años consecutivos (2003-2012) en el Hospital Universitario Basurto Bilbao (España).

**Métodos:**

Estudio descriptivo retrospectivo, de todos los casos de NTB diagnosticados desde el 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2012. Se analizan las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas, la asociación TB-VIH, tratamientos con sus efectos secundarios y resistencias a los mismos, mortalidad, secuelas de la infección y la relación con la inmigración. Este estudio cumple con todos los permisos y requisitos de la Unidad de Investigación y Ética de este Centro.

**Resultados:**

Se diagnosticaron 23 pacientes con NTB (4,3%) de un número total de 526 con TB. De estos el 39% eran extranjeros. No hubo ningún caso en menores de 20 años. El 50% de NTB eran VIH positivos. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre 60% y alteración del nivel de conciencia 60%. El 39% presentaban NTB y TB en otra localización. El 78% tenían TB meníngea. La adenosina deaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo fue positiva en el 95%. El 83% de los pacientes se trataron con cuádruple terapia. Presentaron recidiva 2 pacientes extranjeros. No se registraron resistencias farmacológicas.

**Conclusiones:**

La NTB representa el 4,3% de los pacientes con TB, el cuadro clínico más frecuente es la TB meníngea. No se registró ningún caso pediátrico. En los pacientes con TB, incluida NTB, se debe realizar siempre serología VIH.

Los inmigrantes aportan un número importante de casos de NTB, por ello son la población diana para la mejora en el control de la TB en nuestro entorno. Es importante valorar la procedencia del paciente para conocer la prevalencia de TB y la fármaco resistencia del país de origen, ya que son de ayuda en el manejo de la NTB.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

**GILTZA-HITZAK**

Tuberkulosia.  
Nerbio-sistema Zentrala.  
Multirresistentea.  
Giza migrazioa.

**Neurotuberculosisaren azterketa 2003-2012 hamarkada. Immigrazioa eta sendagaien aurkako erresistentzia.****Laburpena:****Sarrera:**

Sistema Nervioso Zentraleko tuberkulosia edo Neurotuberkulosia (NTB) nahiz eta oso gutxitan eman, gaixotasun tuberkulosoaren (TB) aurkezpenik larriena da. Basurtuko Unibertsitate Ospitalean 10 urtetetan (2003-2012) emandako NTB kasuen azterlana aurkezten da.

**Metadoak:**

2003ko urtarrilaren 1etik 2012ko abenduaren 31era arte emandako NTB kasuen azterketa deskribatzaile atzerakoia. TB eta GIBaren arteko harremana, hilkortasuna, tratamenduen ondoriozko efektuak eta erresistentziak, infekzioaren ondorioak, inmigrazioarekiko harremana eta ezaugarri epidemiologiko, kliniko eta mikrobiologikoak aztertzen dira. Azterlan honek zentro honen Azterketa eta Etika Unitatearen baimen eta baldintza guztiak betetzen ditu.

**Emitzak:**

TB zuten 526 gaixoetatik 23k NTB zuten (% 4.3).Hauetatik %39 atzerritarra zen. Ez zen 20 urtetik beherako gaixorik ikusi.NTBa zuen %50 GIBa zuen. Sintomarik ohikoenak sukarra (%60) eta konorte mailaren aldatzea (%60) izan ziren. 39% NTB eta TB zuen beste kokapen batean. %78 meningeetako TB zuen. Adenosina deaminasa (ADA) likido zefalorrakidean %95 kasuetan positiboa izan zen.Gaixoen %83 lau farmakoekin tratatu zen. 2 atzerritarrek berrerotzea aurkeztu zuten. Ez zen farmakoekiko erresistentziarik erregistratu

**Ondorioak:**

TB duen %4.3k NTB du, TB meningea koadro kliniko ohikoena izanik. Ez zen kasu pediatrikorik erregistratu.TB kasu guztietan, NTB barne, beti GIBerako serologia egin behar da. Atzerritarrak NTB kasu guztien kopuru garrantzitsua dira, horregatik gure inguruko TBaren kontrolaren hobekuntzarako xede- biztanleria izan behar dute.

Garrantzitsua da gaixoaren jatorria jakitea, TBaren prebalentzia eta herrialdearen farmakoerresistentzia ezagutzeko, NTBaren ezagupenerako ezinbestekoak izanik.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

**Introduction**

Tuberculosis is one of the infectious diseases responsible for the highest levels of morbidity worldwide and a significant level of mortality in developing countries. A third of the world's population is infected with tuberculosis. Each year, millions of people die from TB across the world, and together with HIV, it is one of the leading causes of death worldwide<sup>1</sup>.

Tuberculosis is present all over the world, but its prevalence, opportunities for accessing early diagnosis and treatment, mortality rates and levels of drug resistance differ substantially between regions. Over the last decade, in our region, there has been a significant increase in migratory flow. This has involved movement of people from countries with a high prevalence of TB to others with a low prevalence. In the 1970s to 1990s, studies in countries such as the United States of America and Canada noted a decline in the control of TB. They observed that while the incidence of the disease had a downward trend in the native population, there was an upward trend in immigrants. For this reason, they concluded that the control of TB in immigrants was a priority<sup>2-4</sup>.

The 2017 WHO global tuberculosis report stated that 6.3 million new cases of TB were reported in 2016. A total of 476,774 cases reported were in HIV-positive people, and of these, 85% were on antiretroviral therapy. Overall, 6.9% of the new cases of TB were in children (<15 years old).

One of the most severe presentations of tuberculosis is central nervous system tuberculosis (CNS-TB)<sup>5</sup>. It accounts for 1% of all cases of TB and 10 to 15% of the extrapulmonary forms of the disease. Early diagnosis is sometimes difficult given that the disease manifests in various different non-specific ways. The most common clinical presentation is tuberculous meningitis.

The risk of developing CNS-TB is higher in children under 5 years of age, individuals with HIV infection, and those in an immunosuppressed state: transplant recipients and patients receiving corticosteroids, chemotherapy or anti-TNF therapy. Neonatal vaccination with the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine is effective against CNS-TB as well as miliary TB. Notably, CNS-TB is

associated with a high rate of mortality and sequelae are relatively common, both increasing with delays in diagnosis and treatment.

The treatment of CNS-TB is similar to that of pulmonary tuberculosis but longer, lasting for 7 to 10 months (versus 6 months for pulmonary tuberculosis). It is based on four different drugs, rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol, for 2 months, followed by two others, isoniazid and rifampicin, to complete the 7 to 10 month treatment period. If a strain is confirmed to be sensitive to the first three drugs, ethambutol can be withdrawn, continuing with the other three drugs for the first 2 months<sup>6</sup>. Corticosteroids reduce the rate of mortality associated with CNS-TB but not the neurological sequelae<sup>7,8</sup>.

This study investigated cases of CNS-TB over a period of 10 consecutive years (2003-2012) in Basurto University Hospital, in Bilbao, a city in the north of Spain, to determine the incidence and characteristics of this disease and its relationship with immigration and drug resistance. The study period coincides with marked growth in immigration.

**Materials and methods**

This is a retrospective descriptive study of all the cases of CNS-TB, including children, diagnosed between 1 January 2013 and 31 December 2012 in Basurto University Hospital in Bilbao. This hospital is the main referral hospital for the Bilbao health district and has a catchment population of 350,000 people, of whom 8.5% are foreign born. Postcodes were used to identify the distribution of cases in terms of place of residence.

Data were drawn from the medical records of 23 patients hospitalised during the study period with a diagnosis of CNS-TB. This study received approval from the hospital's Research and Ethics Unit, was conducted following the corresponding protocol and met all applicable requirements. Cases of tuberculosis were defined following the definition of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), which includes previous definitions of the Multicentre Project for Tuberculosis Research (MPTR)<sup>9,10</sup>.

### Data processing

The information obtained from patient health records were entered into a database designed in FileMaker. Data were subsequently exported as text files and directly imported into the software to be used for processing.

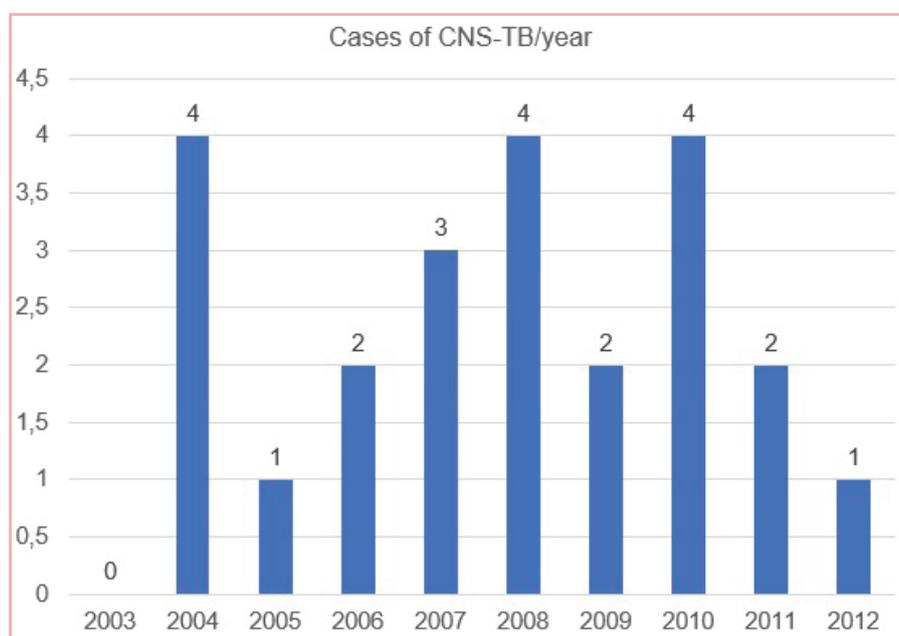
### Statistical Analysis

Data mining was carried out in the R environment on a Linux Operating system, OpenSuSE 3.1. Specifically, the Hmisc package was used for performing calculations and plotting statistical graphs<sup>11,12</sup>.

### Results

Between 2003 and 2012, 23 patients were diagnosed with CNS-TB. We reviewed health records of 526 patients

who met criteria for TB<sup>13</sup>, of which 4.3% were cases of CNS-TB. Among these, 61% of patients were male and 39% female, yielding a sex ratio of 1.5:1. The age range with the most of cases of CNS-TB was 40-49 years, with none in patients under 20 years of age. Notably, 61% of cases were in individuals born in Spain. Among the 39% of cases in foreign-born individuals, the most common place of birth was South America (44%), mainly Bolivia. The time distribution of CNS-TB cases is shown in Figure 1, with a maximum of 4 cases per year. Notably, foreign-born individuals accounted for 31% of cases of all types of TB diagnosed in Basurto University Hospital (n=526) and 39% of the CNS-TB cases, this indicating that the immigrant population contributes substantially to the incidence of CNS-TB in the study setting.



**Figure 1.** Number of cases of central nervous system tuberculosis (CNS-TB) per year.

The overall rates of TB vary depending on whether the population studied is native or foreign, the prevalence being higher in foreign-born individuals. Table 1 shows the rates of all TB, including CNS-TB, per 100,000 people/year overall and in Spanish and foreign-born individuals in Bilbao for 2003 to 2012.

Half of the patients with CNS-TB were HIV positive, other patients having negative or unknown HIV status. In contrast, among the patients with TB excluding CNS-TB, only 26% were HIV positive. We assessed whether the HIV-positive patients met the criteria for AIDS, and among those who did, the diagnosis was made due to TB in 42% of cases. The rate of mortality due to CNS-TB during the first hospitalisation was 22%, the rate rising to 30% if we consider deaths associated with

subsequent hospitalisations for complications related to TB. These rates are much higher than overall mortality rates for TB, which are 6% during the first hospitalisation and 8% considering subsequent hospitalisations due to TB-related complications.

Notably, 87% of patients were hospitalised through the emergency department. Considering patient place of residence, the most deprived districts had the highest number of cases of CNS-TB.

Suspected TB was diagnosed in 30% of patients after an initial assessment, taking a clinical history and performing basic complementary tests (blood tests, radiological examination). In 43% of cases, TB was not suspected at this stage and in 26% of cases, there was clinical suspicion of a different condition.

Year	Cases of TB /year	Overall rate /100,000 residents	Rate in Spanish-born individuals /100,000 residents	Rate in foreign-born individuals /100,000 residents
2003	65	18.3	16.6	54
2004	68	19.3	14.1	122
2005	59	16.7	13	86.3
2006	49	13.8	10.7	56
2007	61	17.2	12	91.3
2008	54	15.2	9.1	92
2009	39	10.9	6.1	60.7
2010	53	15.0	10.4	64.4
2011	43	12.1	7.4	60.2
2012	36	10.2	5.8	56.3

**Table 1.** Rate of tuberculosis (TB) per 100,000 residents overall and in Spanish and foreign-born individuals in Bilbao 2003-2012.

The health records of 21 patients reported whether or not they had a history of TB. Of these, 86% had no history of TB while this information was missing for 14% of patients. Information concerning whether patients had been in contact with people infected with tuberculosis was reported in the health records of 10 patients, 9 having no history of contact and 1 reporting contact. Regarding substance use, 35% of patients with CNS-TB were smokers, 30% were addicted to parenteral drugs and 18% reported moderate or excessive alcohol intake.

Regarding the clinical presentation of CNS-TB, the most common symptoms were: fever (60%), altered level of consciousness (60%), constitutional syndrome with weight loss (39%), asthenia (34%), anorexia (34%) and headache (21%). The most common conditions associated with CNS-TB were: liver disease (24%), HIV (33%), AIDS (10%) and psychiatric illnesses (10%). Notably, 39% of the patients also had TB at another site, mainly pulmonary and miliary tuberculosis, and 78% had tuberculous meningitis, while 21.7% of patients had tuberculomas or tuberculous brain abscesses.

Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid were elevated (>10 U/L) in 95% of patients. Microbiological analysis using microscopy and culture techniques was performed in 32 samples of cerebrospinal fluid. A total of 8.6% of cases were acid-fast bacilli positive and 8.6% of cultures were positive.

All patients with CNS-TB underwent chest X-rays. In half of them, the results were classified as normal, while in the other half, the imaging revealed signs of disease

including pulmonary infiltrates, cavities, lymph node or miliary involvement. There was bilateral pulmonary involvement in 43% of cases.

All the patients received anti-tuberculosis drugs, 83% of them being given quadruple therapy and the others (17%) triple therapy. Two foreign-born patients, one from Bolivia and the other from Ecuador, relapsed. No cases of resistance to the anti-tuberculous treatment were reported.

### Discussion

This study assessed CNS-TB during the period 2003-2012, a decade that saw an increase in immigration in our region. This was a retrospective study with the intrinsic limitations of this type of research approach. Data were obtained from the health records of patients diagnosed with tuberculosis during the study period, that is, we were only able to retrieve what was in the health records and did not obtain further information. Additionally, there were very few cases (n=23).

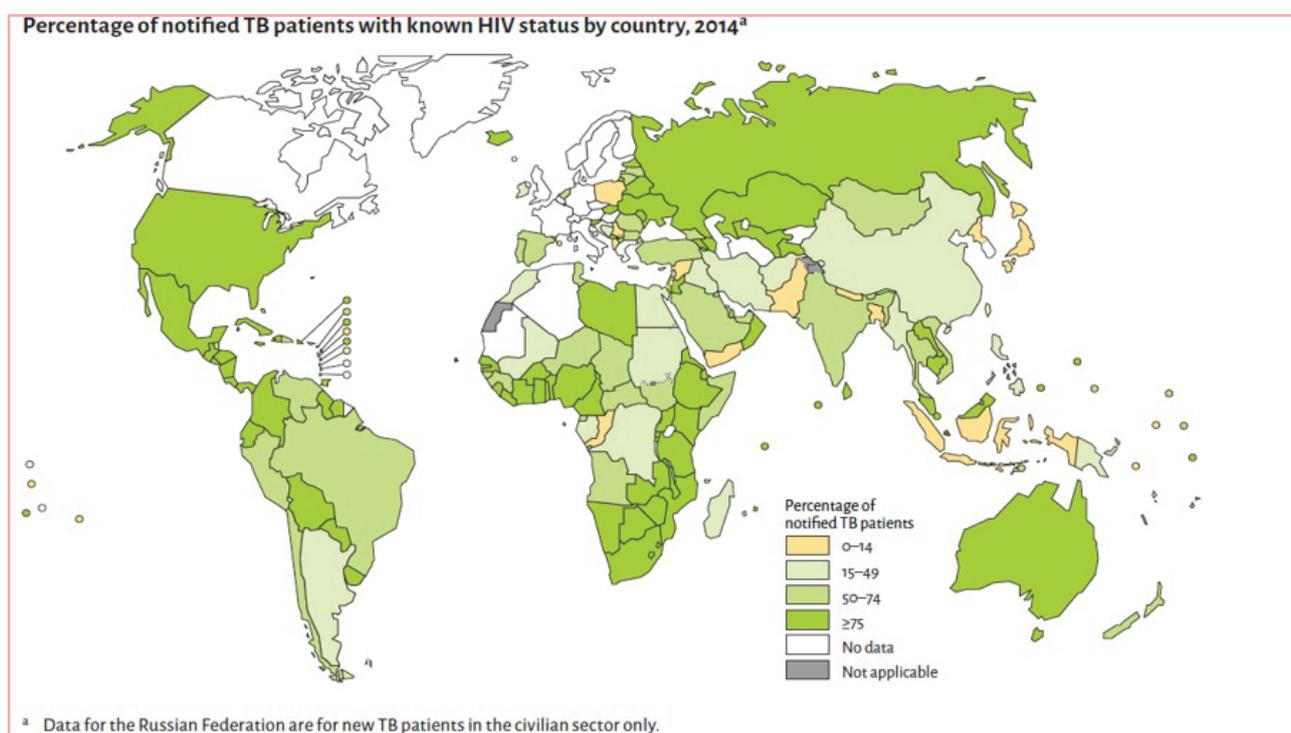
In our study, we observed that 4.3% of patients with TB had CNS-TB, this rate being higher than that found in previous studies<sup>14</sup>. We did not find any cases of CNS-TB in patients younger than 20 years of age, despite children usually being more vulnerable to CNS-TB<sup>5,16</sup>. This may be attributable to the BCG vaccine, which was on the child vaccination schedule here from the 1950s until 2013, it having been suspended in other regions of Spain in 1991. Several systematic reviews and meta-analyses have concluded that BCG vaccination protects

against meningeal and military types of TB and estimated that this protective effect lasts for at least 10 years. Currently, vaccination against tuberculosis is only indicated in high-risk patients<sup>17</sup>.

Immigrants represent a disproportionate percentage of patients with CNS-TB (39% versus only 8.5% of the general population in the geographical region studied). Further, there are large differences in the rate of tuberculosis between native and foreign-born people. For example, in the population studied in 2012, the rate of TB among foreign-born people was 56.3/100,000, much higher than the rate of 5.8/100,000 observed among those born in Spain. With immigration, there has been an influx of people from countries with a high

prevalence of TB to other countries with a low prevalence<sup>18</sup>. Often, cases of tuberculosis in immigrants from other countries with a high prevalence of the disease are due to reactivation of imported latent TB infection. These tend to occur within the first 5 years after arrival in the host country. For this reason, immigrants should be a target population for efforts to improve our control of TB.

CNS-TB has a high mortality rate and a notably higher rate of major sequelae than TB at other sites. Further, patients with this type of tuberculosis are more likely to be HIV-positive than patients with tuberculosis overall<sup>5</sup>. Worldwide, the association between TB and HIV infection is an important health problem (Figure 2).



**Figure 2.** Patient HIV status in notified cases of TB, 2014. Source: World Health Organization.

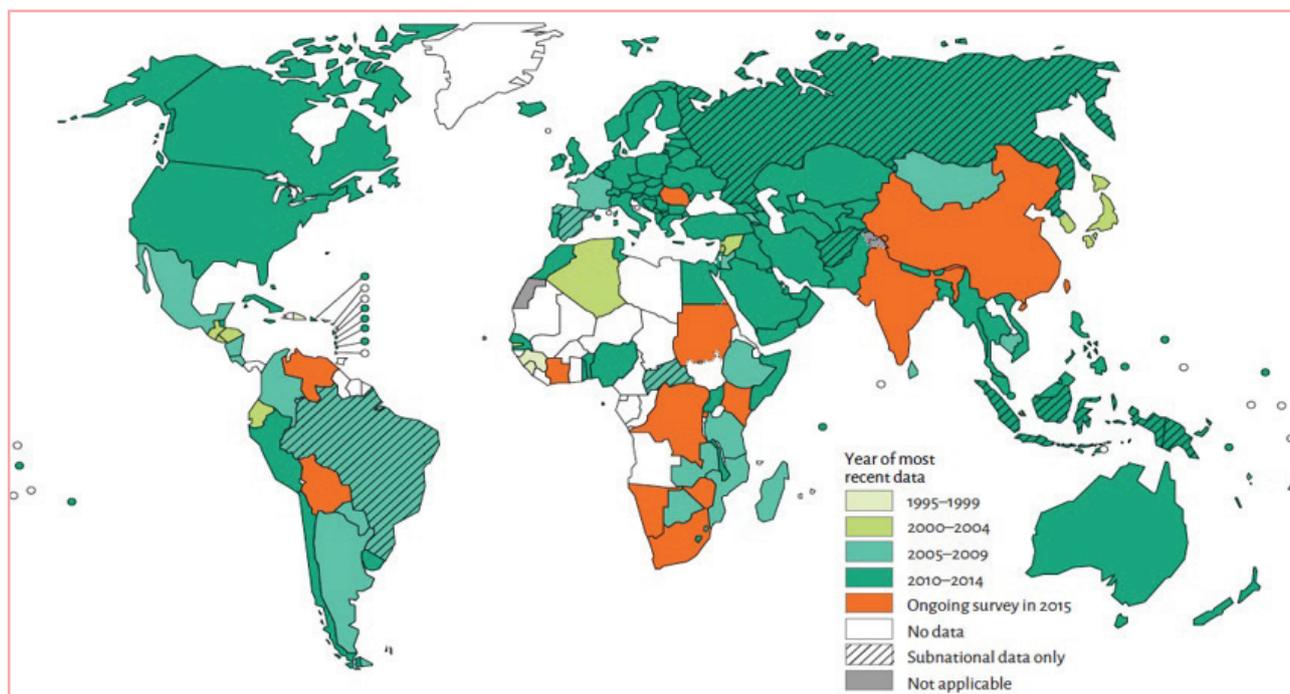
These two diseases are often found in combination since immunosuppression in HIV patients favours tuberculosis infection and reactivation. Additionally, it is important to know the immunological status of HIV-positive patients, since it influences the choice of regimen for highly active antiretroviral therapy (HAART)<sup>19</sup>. This is of particular importance when TB and HIV infection are diagnosed simultaneously: HAART should be started at 2 to 4 weeks if the HIV infection is advanced and at 8 to 12 weeks if the patient is not at an advanced stage of the disease<sup>20</sup>. In patients with HIV infection and tuberculous meningitis, HAART should be delayed, given that early initiation is associated with numerous severe adverse effects and does not improve the course of the disease<sup>21</sup>. For this reason, all patients diagnosed

with TB, including CNS-TB, should undergo serological testing for HIV, given the implications of HIV control for the course of CNS-TB.

Most patients with CNS-TB were hospitalised through the emergency department (87%). The most common presentation was tuberculous meningitis. To achieve early diagnosis, we require a high level of suspicion, based on epidemiological, clinical, analytical (cerebrospinal fluid, ADA), microbiological and radiological findings. If we suspect CNS-TB, treatment with quadruple therapy should be started, without waiting for the microbiological confirmation of the diagnosis, given that *Mycobacterium tuberculosis* grows slowly and the culture result may require 6 to 8 weeks. It is important to identify patients' place of origin, and if

they are foreign born where they were born, in order to ascertain the prevalence of TB and the level of drug re-

sistance there, as this information might influence their management (Figure 3).



**Figure 3.** Surveillance data on TB drug resistance 1994-2015. Source: World Health Organization.

### Conclusions

In our region, CNS-TB represents 4.3% of all cases of tuberculosis and the most common form is tuberculous meningitis. We did not observe any cases in children. The incidence of CNS-TB in HIV-positive patients is high. In patients with TB, including CNS-TB, we must always perform serological testing for HIV, given that the control of HIV is very important for improving the course of CNS-TB. Additionally, the decision on when to start antiretroviral treatment varies depending on patient immunological status. Immigrants account for a relatively high percentage of cases of CNS-TB, and for this reason, they should be the target population for seeking to improve the control of TB in our setting. We only observed cases of relapse in foreign-born patients. We did not observe any cases of CNS-TB with drug resistance. It is very important to identify the place of origin of the patient to assess the prevalence of TB and the level of drug resistance in the country of origin.

### Conflict of interests

Authors do not have any conflict of interest to declare.

### Sources of funding

This research has not received any specific grant from public, private or third sector organisations.

### References

1. Global Tuberculosis Report 2017, Geneva, World Health Organization: 2017. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO [Available from: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)].
2. McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med.* 1995;332(16):1071-6.
3. Enarson D, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculosis in immigrants to Canada. A study of present-day patterns in relation to immigration trends and birthplace. *Am Rev Respir Dis.* 1979;119(1):11-8.
4. McKenna MT, McCray E, Jones JL, Onorato IM, Castro KG. The fall after the rise: Tuberculosis in the United States, 1991 through 1994. *Am J Public Health.* 1998;88(7):1059-63.
5. Leonard JM. Central nervous system tuberculosis 2018 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/central-nervous-system-tuberculosis/print?search=neuro%20tuberculosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~95&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/central-nervous-system-tuberculosis/print?search=neuro%20tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=1~95&usage_type=default&display_rank=1)].
6. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society

- of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):853-67.
7. Zunt JR. Tuberculosis of the Central Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1422-38.
  8. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):285-95.
  9. Grupo de Trabajo del PMIT. Incidencia de la Tuberculosis en España: Resultados del Proyecto Multicentrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med.Clin.(Barc)*; 2000. p. 530-7.
  10. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Vigilancia de la Enfermedad Tuberculosa [Available from: [https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vigilancia\\_1.htm](https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vigilancia_1.htm)].
  11. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
  12. Frank E Harrell Jr, with contributions from Charles Dupont and many others. (2014). Hmisc: Harrell Miscellaneous. R package version 3.14-4. <http://CRAN.R-project.org/package=Hmisc>
  13. Martínez-Olaizola, P. Enfermedad Tuberculosa en Bilbao (2003-2012). La década de la inmigración y las resistencias. Doctoral thesis supervisor: Franco-Vicario R: Faculty of Medicine, University of the Basque Country; 2017.
  14. Phipers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(1):99-103.
  15. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16(2):93-104.
  16. Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(2):75-90.
  17. SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat. Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infections including tuberculosis, leprosy, and other nontuberculous mycobacterial (NTM) infections 2017 [Available from: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1\\_BCG\\_report\\_revised\\_version\\_online.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf)].
  18. ECDC Technical report. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA Stockholm, May 2014
  19. Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, et al. [The Spanish AIDS Study Group and Spanish National AIDS Plan (GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida) recommendations for the treatment of tuberculosis in HIV-infected individuals (Updated January 2013)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(10):672-84.
  20. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekeciewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471-81.
  21. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):32-9.

# NOTA CLÍNICA

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):173-177



## Síndrome coronario agudo (SCA) como diagnóstico diferencial en el RGE: a propósito de un caso

Merino-Chaves Jesús<sup>a,b</sup>, Zaldua-García Andrea<sup>a,b</sup>, Orokieta-Rincón Oihane<sup>b</sup>, Varona-Peinador Mercedes<sup>b</sup>

(a) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada (OSI) Bilbao-Basurto. Centro de Salud de San Adrián. Bilbao, España

(b) Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Organización Sanitaria Integrada (OSI) Bilbao-Basurto. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao, España

Recibido el 01 de octubre de 2020; aceptado el 13 de marzo de 2021

### Resumen:

El dolor torácico agudo no traumático puede definirse como toda sensación álgica de instauración reciente localizada entre diafragma y fosa supraclavicular. Es una consulta habitual en urgencias y atención primaria y requiere una correcta interpretación de la etiología y del significado de este síntoma. Además, hay poca correlación entre la intensidad del dolor torácico y la gravedad del proceso causal. En el presente trabajo, se presenta el caso de una mujer de 62 años con antecedentes de tabaquismo (20cig/día), HTA en tratamiento con amlodipino, dislipemia tratada con simvastatina, síncope diez años antes que requirió ingreso con estudio de cardiopatía sin hallazgos y claudicación intermitente en seguimiento por cirugía vascular.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### PALABRAS CLAVE

Síndrome coronario agudo.  
Reflujo gastroesofágico.  
Epigastralgia.  
Dolor torácico.  
Diagnóstico.  
Caso Clínico.

### Síndrome koronario akutua (SCA) RGEko diagnostiko diferentzial gisa: kasu bati dagokionez

#### Laburpena:

Min toraziko akutua ez-traumatikoa honela defini daiteke: diafragmaren eta labikuz gaindiko hobiaren artean berriki ezarritako ezarpenaren sentrazio algiko oro. Ohiko kontsulta da larrialdietan eta lehen mailako arretan, eta sintoma horren etiología eta esanahia behar bezala interpretatzea eskatzen du. Gainera, korrelazio gutxi dago bularraldeko minaren intentsitatearen eta kausa-prozesuaren larritasunaren artean. Aurrekari hauek dituen 62 urteko emakume bat da: tabakismoa (20cig/egun), HTA amlodipinoarekin tratamenduan, sinbastatinarekin tratatutako dislipe-

### GILTZA-HITZAK

Koronario-síndrome akutua.  
Errefluxu gastroesofágico.  
Epigastralgia.  
Min torazikoa.  
Diagnostikoa.  
Kasu klinikoa.

mia, 10 urte lehenago ospitaleratzea eskatu zuen, kardiopatia-azterketarekin, aurkikuntzarik gabe, eta aldizkako amore ematea kirurgia baskularren jarraipenean.  
© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

## KEYWORDS

Acute Coronary Syndrome.  
Gastroesophageal reflux.  
Epigastralgia.  
Chest pain  
Diagnosis.  
Clinical case.

## Acute Coronary Syndrome (ACS) as a Differential Diagnosis in GER: A Case Report

### Abstract:

Acute non-traumatic chest pain can be defined as any newly onset pain sensation located between the diaphragm and the supraclavicular fossa. It is a common consultation in emergencies and primary care and requires a correct interpretation of the etiology and meaning of this symptom. Furthermore, there is little correlation between the intensity of chest pain and the severity of the causal process. This is a 62-year-old woman with a history of smoking (20cig/day), hypertension under treatment with amlodipine, dyslipidemia treated with simvastatin, syncope 10 years earlier who required admission with a study of heart disease without findings and intermittent claudication in follow-up for vascular surgery .

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

## Introducción

A menudo, quienes trabajamos en Atención Primaria y en las Urgencias hospitalarias, atendemos a pacientes que presentan sintomatología muy diversa.

En ocasiones, los síntomas son muy inespecíficos y poco claros, lo que nos obliga a expresar nuestra capacidad de interpretación para poder plantear una serie de diagnósticos diferenciales que nos ayuden a orientar el estudio del caso.

En otras ocasiones, se nos plantean situaciones en las que el paciente expone uno o varios síntomas que nos orientan a una patología de forma más o menos evidente. Incluso en estas situaciones, es importante plantear un diagnóstico diferencial porque, como bien sabemos, nuestro organismo es una “maquinaria” de una complejidad inmensa y, además, la percepción de síntomas, como por ejemplo el dolor, conllevan una interpretación subjetiva por parte de quien lo padece, lo que nos puede llevar a darle diferentes enfoques diagnósticos. Un claro ejemplo de esto son la epigastralgia y el reflujo gastroesofágico (RGE).

El dolor torácico agudo no traumático puede definirse como toda sensación álgica de instauración reciente localizada entre diafragma y fosa supraclavicular. Es una consulta habitual en urgencias y atención primaria y requiere una correcta interpretación de la etiología y del significado de este síntoma<sup>1</sup>. Además, hay poca correlación entre la intensidad del dolor torácico y la gravedad del proceso causal<sup>2</sup>.

El diagnóstico del RGE, en la mayoría de los casos, suele basarse en dos síntomas clave: pirosis y regurgitación. Sin embargo, los pacientes nos pueden referir síntomas como tos crónica, disfonía o náuseas, e incluso un dolor torácico inexplicable que debe obligarnos a descartar un SCA con realización al menos de un electrocardiograma (ECG) y, en caso de duda, una prueba de esfuerzo u otras más específicas<sup>3</sup>.

La sensación de ardor suele hacer pensar en patología esofágica. El perfil clínico de dolor torácico esofágico puede tener similitudes con el dolor isquémico aunque suele ser de instauración más brusca, puede desencadenarse tras ingestas o de forma espontánea y puede asociar náuseas, vómitos o pirosis.

Puede mejorar con nitratos (como el dolor isquémico) aunque a diferencia de este suele ceder con antiácidos/antisecretores<sup>4</sup>.

Con respecto al SCA, como sabemos, el cuadro típico es el dolor torácico opresivo irradiado a brazo izquierdo, cuello, mandíbula o escápula, acompañado de cortejo vegetativo y con mejoría tras el reposo o tras la toma de nitratos. Sin embargo, en más del 20% de los casos no se manifiesta como este cuadro típico, ocurriendo así más frecuentemente en ancianos, mujeres, diabéticos, pacientes con demencia e insuficiencia renal<sup>5</sup>. Dentro de esa atipicidad, se encuentra la disnea, palpitaciones, mareo o síncope producido por ejemplo por arritmias graves. Además, en mayores de 65 años es característico que refieran síntomas digestivos, como pirosis, RGE o epigastralgia y hasta un 20-50% pueden presentar una isquemia silente<sup>6</sup>.

Es importante la valoración de la forma de inicio, la duración, la comparación con episodios previos, los síntomas asociados y la respuesta a nitroglicerina sublingual<sup>7</sup>.

## Caso clínico

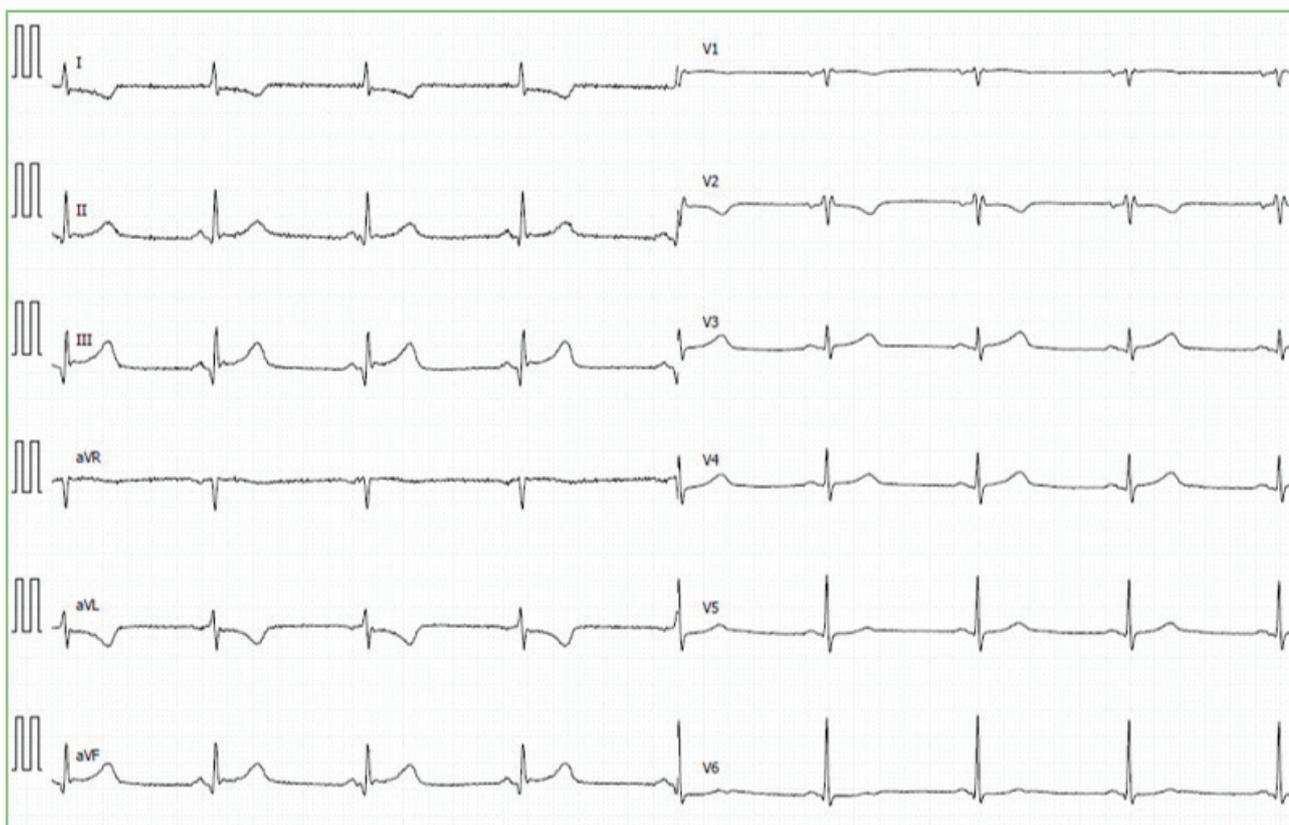
Se trata de una mujer de 62 años con antecedentes de tabaquismo (20cig/día), HTA en tratamiento con amlodipino, dislipemia tratada con simvastatina, síncope diez años antes que requirió ingreso con estudio de cardiopatía sin hallazgos y claudicación intermitente en seguimiento por cirugía vascular.

Acude al servicio de urgencias por sensación de reflujo gastroesofágico y pirosis que asciende hasta

garganta/cuello de 24 horas de evolución que mejora con bicarbonato oral. Había presentado episodios similares previos en el pasado por los que no había consultado. Niega clínica anginosa, disnea de decúbito, ni clínica vegetativa asociada. Previo a acudir a urgencias había consultado con su médico de cabecera que, ante los síntomas expresados por la paciente, pautó un IBP y le recomendó medidas antirreflujo.

La exploración física resulta anodina con auscultación cardíaca rítmica y sin soplos, FC 60 lpm, tensión arterial normal y auscultación pulmonar sin hallazgos.

Se solicita ECG, analítica con marcadores de daño miocárdico (tras hallazgos en ECG), Rx de tórax y abdomen. Además, se indica tratamiento con pantoprazol y paracetamol. Figura 1.



**Figura 1.** Resultado del primer ECG.

ECG: RS a 49 lpm. Normoeje. PR normal. BIRDHH. Ascenso ST en III y ascenso <1mm en aVF. T negativa en I. Q en DIII.

Analítica: glucosa 119, GPT 61, PCR 5.21, CK 694, LDH 262, Troponina T US 431, resto sin alteraciones. Se realiza curva enzimática a las dos horas: CK 940, troponina T 805.

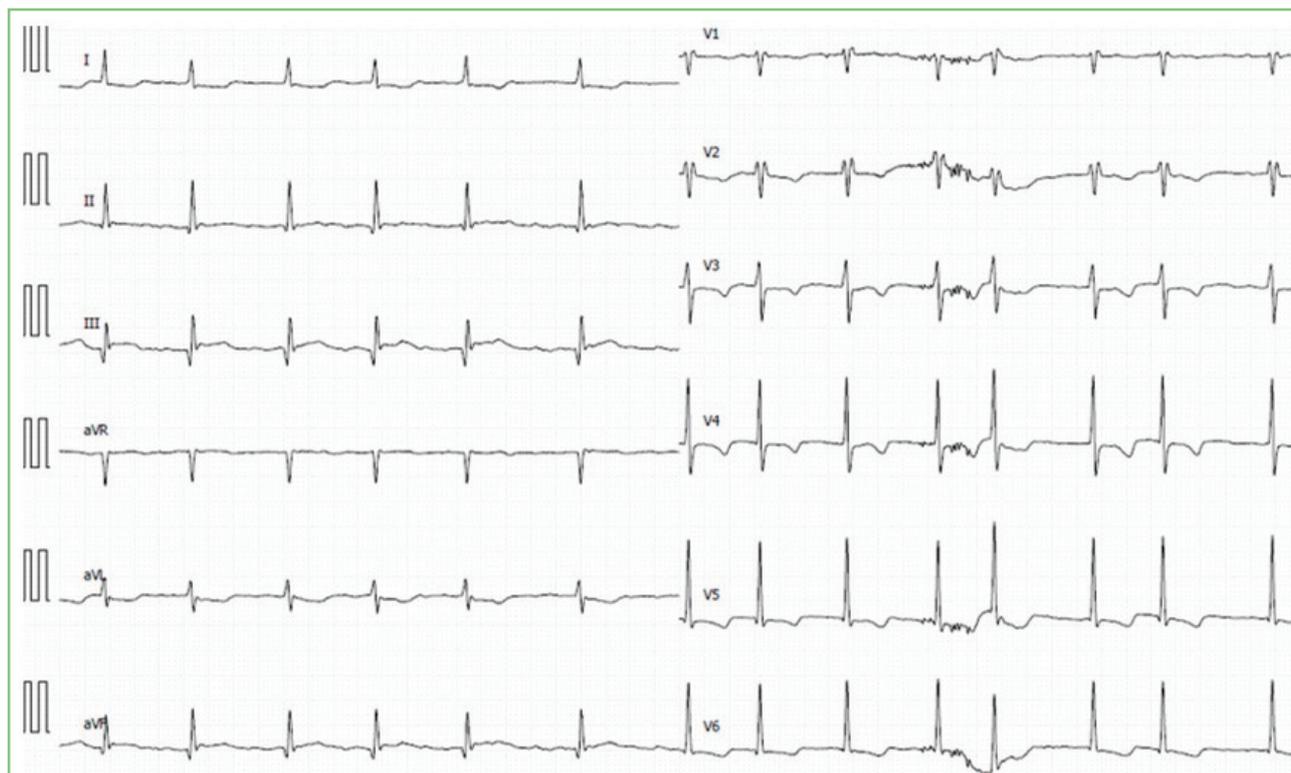
Rx tórax: no cardiomegalia, ni derrame pleural ni condensaciones.

Se contacta con el servicio de Cardiología que, tras valoración, deciden realizar cateterismo urgen-

te, objetivando una lesión crítica a nivel de CD media, donde se implanta un stent farmacoactivo y se inicia de doble antiagregación con AAS y ticagrelor.

Realiza pico enzimático máximo tras procedimiento con CK 1331, troponina T US 3442.

Tras coronariografía, la paciente entra en fibrilación auricular de novo con RV controlada que pasa a ritmo sinusal de forma espontánea. Se calcula CHA2DS2-VASC con resultado de tres y se decide anticoagulación crónica con apixaban, y cambio de ticagrelor a clopidogrel. Figura 2.



**Figura 2.** FA posprocedimiento.

Durante el ingreso en planta permanece estable y asintomática. Se realiza analítica protocolaria de SCA con lipidograma (CT 137, TG 121, HDL 44, LDL 69, no HDL 93), TSH y HbA1c en niveles normales. Es incluida en el programa de rehabilitación cardiaca.

Al alta se mantiene con apixaban y clopidogrel, y AAS durante los siguientes 15 días. Además, atorvastatina 80 mg y ramipril 2,5 mg.

Un mes después está asintomática tanto en reposo como en el esfuerzo y con el ECG que muestra la figura 3.

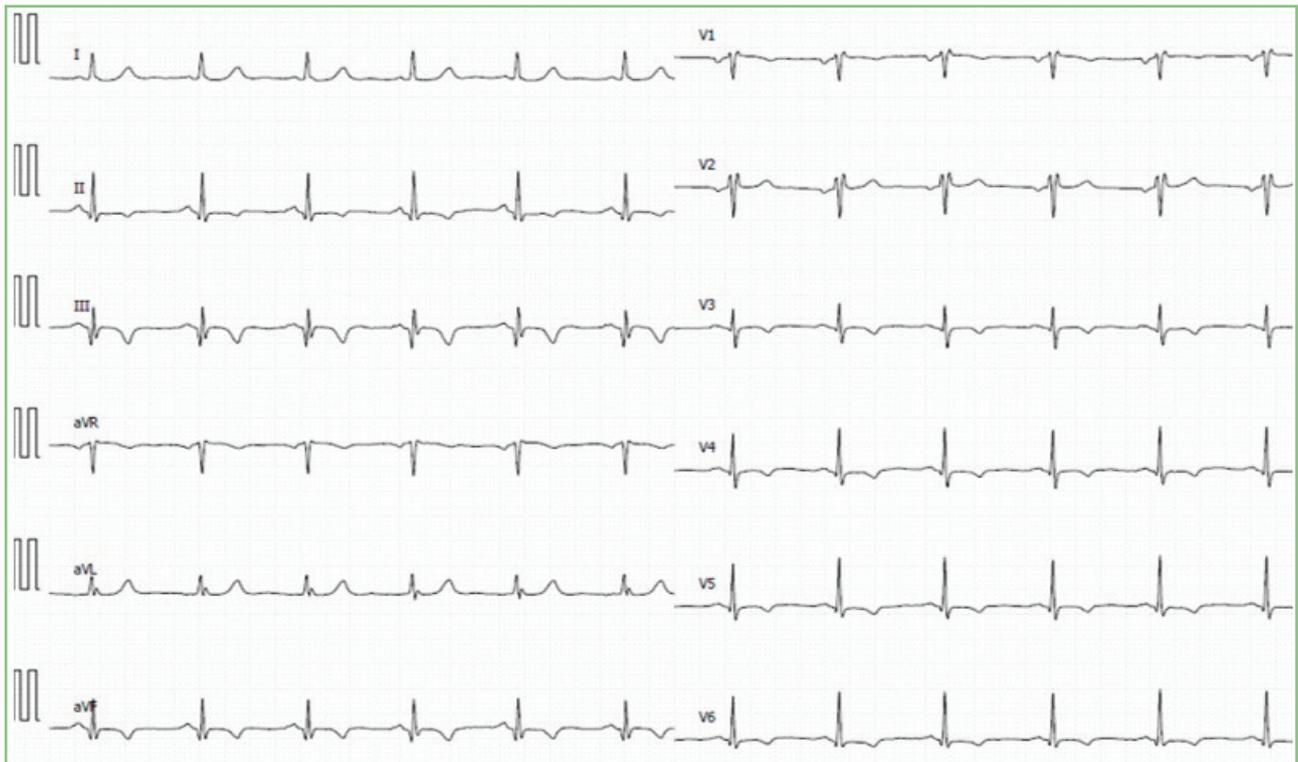
Ritmo sinusal a 75 lpm, intervalo PR dentro de la normalidad. QRS estrecho con eje a 60°. BIRDHH. Q en cara inferior con T negativas en cara inferior y V3-V6 ya presentes en ECGs previos.

### Conclusiones

Como ha quedado reflejado en el caso expuesto, la paciente refiere unos síntomas de aparente naturaleza digestiva, que incluso había padecido previamente apreciando mejoría con tratamiento específico. Todo ello no debe hacernos perder la perspectiva y caer en el error de no plantear los diferentes diagnósticos posibles y solicitar las pruebas complementarias para poder descartarlos. En este caso, no solicitar un ECG podría haber resultado fatal, más aún si el tratamiento sintomático hace remitir la clínica. En la epigastralgia y el reflujo gastroesofágico, uno de esos diagnósticos diferenciales a tener en cuenta es el SCA, como en este caso que terminó en lo que conocemos como IAMCEST. Por ello, que en los protocolos de actuación en urgencias, se recomienda realizar ECG ante síntomas como epigastralgia, RGE y otros.

### Bibliografía

1. Gil Hernández S, Jiménez Murillo L, Gavilán Guirao F, Prado López MF, Torres Murillo L, Montero Pérez FJ. Dolor torácico agudo. Medicina de urgencias y emergencias. 4ª edición. Barcelona. 2010. P 199-206.
2. Kasper D, Brawnwald E, Fauci AS, Longo DL, Jameson JL. Dolor torácico. Harrison manual de medicina interna. 16ª edición. Madrid 2005. P 137-140.
3. Peter J Kahrilas. Clinical manifestations and diagnosis of gastroesophageal reflux in adults. UptoDate. Rev 2020. [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-in-adults?search=diagnostico%20diferencial%20reflujo%20gastroesofagico&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-gastroesophageal-reflux-in-adults?search=diagnostico%20diferencial%20reflujo%20gastroesofagico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Suarez J, Vargas JC, Salas J, Losada I, Miguel B, Catalán, P, Sánchez B, Duarte MA, Cabrera I. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8ª edición. MADris: MSD; 2016.
5. Vázquez Rodríguez JM, Bouzas Mosquera A. Dolor torácico sospechoso de isquemia miocárdica. Fistera. Guías clínicas. 2014. <https://www.fistera.com.eu1.proxy.openathens.net/guias-clinicas/dolor-toracico-sospechoso-isquemia-miocardica/>
6. López de la Iglesia J, Anselmi González S, Alvarado Machón LA. Cardiopatía isquémica. AMF 2019;15(7):382-393.



**Figura 3.** ECG un mes después.

7. Torres Murillo JM, Jimenez Murillo H, Degayón Rojo H, Romero Moreno MA, Suárez de Lezo Cruz-Conde J, Montero Pérez FJ. Síndrome coronario agudo. Me-

dicina de urgencias y emergencias. 4<sup>a</sup> edición. Barcelona 2010. P 207-219.

# REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):178-191



## Revisión de hechos científicos y explicaciones vigentes de la epidemia de obesidad

Lobato-Huerta Sagrario<sup>a</sup>, Moneda-Rovira Juan-Víctor<sup>a</sup>, López-Santos Héctor-Alfonso<sup>a,b</sup>, Martínez-Tovilla Yaneth<sup>a</sup>, Meléndez-Aguilar José-Hugo-Eloy<sup>a</sup>

(a) Universidad de la Salud del Estado de Puebla. Puebla de Zaragoza, México

(b) Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla. Puebla, México

Recibido el 16 de marzo de 2021; aceptado el 30 de abril de 2021

### PALABRAS CLAVE

Ciencia.  
Conocimiento.  
Obesidad.

#### Resumen:

**Objetivo:** revisar los hechos singulares de la obesidad, así como las explicaciones de su prevalencia; con el propósito de conformar un estado del arte que contribuya con las líneas de investigación que favorezcan la reducción de esta pandemia.

**Métodos:** en el 2020 se gestionaron artículos de revisión de la base de datos *Web of Science*, de la categoría Public environmental occupational health. El perfil y estrategia de búsqueda fue Obesity en el campo Title, AND (pollution OR contamination AND epigenetic\* AND alimentation OR nutrition OR diet) en el campo Themes. No se estableció límite temporal; obteniendo 159 artículos que se exportaron en formato RIS al manejador de referencias EndNote® y se conformó una biblioteca en la que se copiaron los textos completos o las ligas de los artículos. Se elaboraron fichas de trabajo que se sometieron a un análisis de contenido temático para reconocer los hechos y explicaciones acerca de la obesidad y su prevalencia.

**Resultados:** se identificaron tres hechos científicos de la obesidad: su definición y clasificación, obesidad como problema de salud pública, y sus comorbilidades y diez explicaciones vigentes de la prevalencia de obesidad: hipótesis del punto de ajuste del peso corporal, estrés, alteraciones metabólicas, ambiente obesogénico, fracaso del tratamiento a nivel individual y colectivo, contaminación ambiental, orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad, alteraciones de la microbiota, explicaciones genéticas y epigenéticas.

**Discusión:** los hechos y las explicaciones científicas de la epidemia de obesidad requieren de una organización que se realice con una lógica causal sustentada en el modelo de Rothman porque es una patología multifactorial. Se recomienda que los grupos de investigación analicen la información presentada en esta revisión para que diseñen sistemas de hipótesis basadas en las tipologías de causas según Rothman, aplicadas a la epidemia de obesidad infantil y a la prevalencia de obesidad en mujeres.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

**Review of scientific facts and current explanations of the obesity epidemic**

**Abstract:**

**Objective:** to review the singular facts of obesity, as well as the explanations of its prevalence; with the purpose of forming a state of the art that contributes to the lines of research that favor the reduction of this pandemic.

**Methods:** in 2020, review articles were managed from the Web of Science database, from the Public environmental occupational health category. The profile and search strategy was Obesity in the Title field, AND (pollution OR contamination AND epigenetic\* AND alimentation OR nutrition OR diet) in the Themes field. No time limit was established; Obtaining 159 articles that were exported in RIS format to the EndNote® reference manager and a library was created in which the full texts or links of the articles were collected. Worksheets were prepared that were subjected to a thematic content analysis to recognize the facts and explanations about obesity and its prevalence.

**Results:** three scientific facts about obesity were identified: Its definition and classification, obesity as a public health problem and its comorbidities and ten current explanations of the prevalence of obesity: Hypothesis of the body weight set point, stress, metabolic alterations, environment obesogenic, failure of treatment at the individual and collective level, environmental contamination, Origins of the Development of Health and Disease, alterations of the microbiota, genetic and epigenetic explanations.

**Discussion:** the facts and scientific explanations of the obesity epidemic need to be organized with a causal logic supported by the Rothman model because it is a multifactorial pathology. It is recommended that research groups analyze the information presented in this review to design hypothesis systems based on the typologies of causes according to Rothman, applied to the epidemic of childhood obesity and the prevalence of obesity in women.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**KEYWORDS**

Science.  
Knowledge.  
Obesity.

**Introducción**

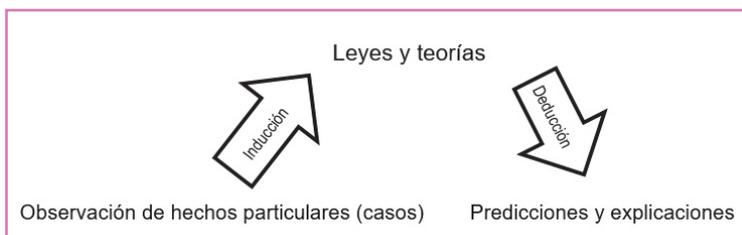
El enfoque para el abordaje de la obesidad se ha centrado en priorizar el gradiente energético entre la ingesta y el gasto calórico. Sin embargo, recientemente, se ha publicado evidencia científica sobre diversos contaminantes ambientales que podrían tener un papel clave en la prevalencia de la obesidad<sup>1,2</sup>. En consecuencia, resulta importante revisar los hechos científicos y las explicaciones vigentes de la epidemia de obesidad relacionada con los contaminantes ambientales.

Para Mario Bunge<sup>3</sup>, los hechos son un fragmento de la realidad y pueden ser acontecimientos, modificaciones en el espacio-tiempo; procesos, sistemas concretos, sustancias físicas, fenómenos y el reflejo sensorial de los objetos y procesos reales en el sujeto

cognoscente, por lo tanto, los hechos científicos son singulares.

Para Bruno Latour<sup>4</sup>, los hechos son constructos sociales, aún dentro de un laboratorio; es decir, no pueden ser atribuidos a una existencia exterior a los instrumentos que los miden y las mentes que los interpretan.

Para Bertrand Russell<sup>5</sup> un hecho en ciencia no es sólo un hecho, sino un caso. En una ciencia perfeccionada, los hechos particulares A, B, C, D, etc; sugieren como probable una determinada ley general, de la que, si es verdadera, todos son casos. Otra serie de hechos sugiere otra ley general, y así sucesivamente. Todas estas leyes generales sugieren, por inducción, una ley de un mayor grado de generalidad. A continuación, se muestra en la figura 1 el razonamiento de Russell.



**Figura 1.** Razonamiento inductivo y deductivo según Russell<sup>5</sup> y Chalmers<sup>6</sup>.

Un hecho no puede discutirse por sí mismo, sino por la interpretación que los sujetos cognoscentes tienen sobre este<sup>5</sup>.

En relación con las explicaciones científicas, Mario Bunge refiere que la ciencia es explicativa, ya que intenta explicar los hechos en términos de leyes, y las leyes en términos de principios. Los científicos no se conforman con descripciones, sino que procuran responder al porqué ocurren los hechos, cómo suceden y no de otra forma. La ciencia deduce proposiciones relativas a hechos singulares a partir de leyes generales y deduce las leyes a partir de enunciados nomológicos aún más generales o principios (ver figura 1).

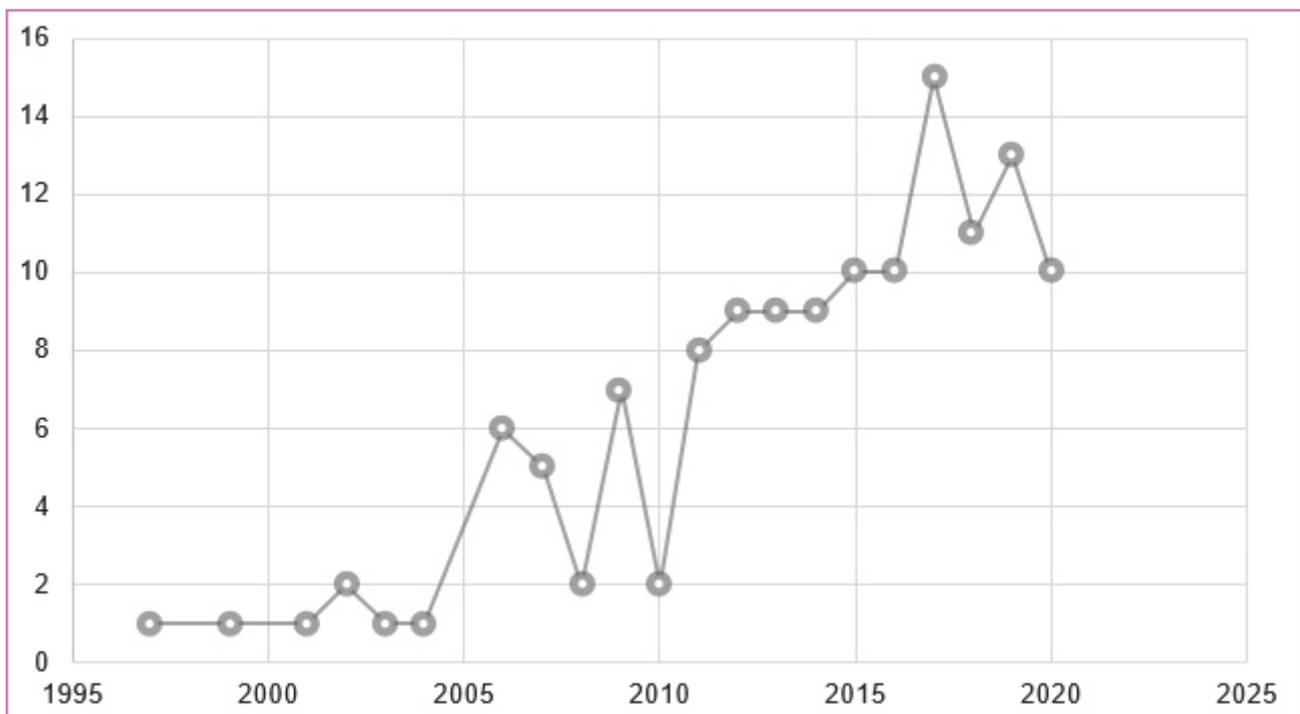
La explicación científica se efectúa siempre en términos de leyes y existen diversos tipos de leyes científicas, por lo tanto, hay una variedad de tipos de explicación científica: morfológicas, cinemáticas, dinámicas, de composición, de conservación, de asociación, de tendencias globales, dialécticas, teleológicas, etc. La historia de la ciencia enseña que las explicaciones científicas se corrigen o descartan continuamente. Las explicaciones científicas no son finales, pero son perfectibles<sup>3</sup>.

Es así, que el presente artículo tiene como objetivo revisar los hechos singulares de la obesidad, así como

las explicaciones de su prevalencia; con el propósito de conformar un estado del arte que contribuya con las líneas de investigación que favorezcan la reducción de esta pandemia.

### Métodos

En el 2020 se gestionaron artículos de revisión de la base de datos *Web of Science*, clasificados en la categoría Public environmental occupational health. El perfil y estrategia de búsqueda fue Obesity en el campo Title, AND (pollution OR contamination AND epigenetic\* AND alimentation OR nutrition OR diet) en el campo Themes. No se estableció límite temporal con la intención de identificar explicaciones, aunque superen la antigüedad de cinco años de publicación; dando como resultado 159 artículos de revisión que se exportaron en formato RIS al manejador de referencias EndNote® versión X9 y se conformó una biblioteca en la que se copiaron los textos completos y, en su defecto, las ligas de los artículos. 26 artículos no se consiguieron por tener costo. En relación con el año de publicación, la figura 2 presenta la producción de artículos por año. El factor de impacto de las revistas se consultó del *Journal Citations Report* a lo largo de la investigación.



**Figura 2.** Frecuencia en la publicación de los 133 artículos de revisión acopiados de la *Web of Science*, según año. Elaboración propia, 2020.

En la introducción de los 133 artículos de revisión, se identificaron los hechos y explicaciones científicas. Los primeros se encuentran al principio de la introducción y exponen el contexto general. Después de estos, se presentan las explicaciones que los autores establecen<sup>7</sup>.

A partir de toda la información obtenida se elaboraron fichas de trabajo que se sometieron a un análisis de contenido temático para reconocer los hechos y explicaciones acerca de la obesidad y su prevalencia.

Finalmente, se analizó cada hecho con sus explicaciones y se plasmó en texto expositivo.

### Hechos científicos de la obesidad

El análisis de contenido temático de los hechos científicos de la obesidad, proyectó las siguientes ideas centrales: definición y clasificación de la obesidad, salud pública y comorbilidades.

#### Definición y clasificación

La obesidad es una acumulación excesiva de grasa corporal, por encima de las necesidades fisiológicas y capacidad de adaptación, que puede conducir a efectos adversos para la salud. Es un estado en el que el tejido adiposo representa más del 20% del peso corporal total en hombres y el 25% en mujeres<sup>8-13</sup> y está determinada por el índice de masa corporal (IMC), una medida que relaciona el peso y la altura<sup>8,12-18</sup>.

Un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o más se considera obesidad, mientras que un IMC de 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> se considera sobrepeso<sup>19-21</sup>. Existe una considerable variación interindividual en cómo, dónde y en qué medida se deposita la grasa en toda la economía corporal. Por ejemplo, dos individuos pueden tener exactamente la misma altura y peso, es decir, un IMC idéntico, pero tienen un riesgo diferente de enfermedad cardiometabólica<sup>15</sup>.

En relación con los factores genéticos, la obesidad es clasificada en tres subdivisiones de acuerdo con el trastorno y número de genes involucrados: monogénica, sindrómica y poligénica. La obesidad monogénica implica la alteración en un único gen. A la fecha han sido descritos desórdenes monogénicos autosomales que corresponden a casos de obesidad severa que aparecen durante la niñez, producto de la interrupción de vías de señalización involucradas en los mecanismos de apetito y saciedad, que abarcan la totalidad de aquellas mutaciones que interfieren en la vía de la leptina y melanocortina en el sistema nervioso central.

En la forma sindrómica, la obesidad forma parte de un conjunto de características fenotípicas propias dentro un cuadro clínico en particular. Más de 25 formas de obesidad sindrómica se han reportado, cuyas alteraciones incluyen anormalidades cromosómicas en diversos genes y que pueden tener origen autosomal o ligado al cromosoma X. De las tres formas, la obesidad más común corresponde a la de tipo poligénica. Se han descrito más de 120 genes que estarían alterados durante la obesidad modulando variables en el individuo como composición corporal, gasto energético y distribución de grasa corporal<sup>22</sup>.

#### La obesidad como problema de salud pública

La obesidad en la actualidad es una de las condiciones patológicas más alarmantes debido a su exacerbada prevalencia<sup>11,22-40</sup>. Se considera que es la enfermedad nutricional más notoria del mundo, pues existen más personas con sobrepeso sobre la faz de la tierra que con bajo peso<sup>41-45</sup>.

La prevalencia de la obesidad ha aumentado constantemente en todo el mundo durante los últimos 50 años<sup>18,44,46-55</sup> y se pronostican nuevos aumentos para 2030<sup>56</sup>. Algunos estudios reportan que desde el año 1975 a la actualidad, la población obesa se ha triplicado a nivel mundial<sup>9,22,57,58</sup>; otras investigaciones afirman que desde 1980 al presente, se ha duplicado la población mundial con obesidad<sup>13,17,21,54,59-66</sup>.

A partir de 2010 la obesidad como problema de salud global alcanzó proporciones epidémicas, reportándose más del 10% de la población adulta mundial con esta patología<sup>13,20,58,61,67</sup>, en Estados Unidos fue mayor, con aproximadamente una tercera parte de la población<sup>55,68</sup>. Actualmente se reconoce la obesidad como una pandemia, se estima en 1,9 mil millones las personas adultas con sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones corresponden a obesidad<sup>22,69</sup>. Según las últimas estimaciones en los países de la Unión Europea, el sobrepeso afecta al 30-70% de la población y la obesidad al 10-30% de los adultos<sup>41</sup>.

De manera paralela, la prevalencia de la obesidad y sus comorbilidades asociadas también aumentaron a nivel global en las últimas tres décadas y se pronostican nuevos aumentos para 2030<sup>55,70,71</sup>.

La obesidad afecta desproporcionadamente a las poblaciones afrodescendientes (46,8%) e hispanas (47%), con un efecto aún más fuerte en las mujeres afrodescendientes (54,8%) e hispanas (50,6%)<sup>14</sup>.

El aumento de la prevalencia de obesidad es más prominente en mujeres en edad reproductiva<sup>16,57,72-75</sup>, con un 30-50%<sup>76</sup>. La obesidad entre las niñas y mujeres en edad fértil está produciendo un aumento concomitante en las tasas de diabetes gestacional lo que favorecerá más obesidad en la próxima generación. Este círculo vicioso bien puede alimentar la epidemia de obesidad en las próximas décadas<sup>73,77-79</sup>.

En la mayoría de países, la tasa de aumento de la obesidad infantil es mayor que en los adultos<sup>14,80,81</sup>. A nivel mundial, se reportaron 41 millones de niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad en 2016<sup>41</sup> y, en Estados Unidos, el 16,9% de los niños y adolescentes presentaron obesidad<sup>50</sup>, ascendiendo a 18% un año después<sup>82</sup>.

De manera alarmante, el número de niños, adolescentes y adultos jóvenes con trastornos metabólicos también ha aumentado exponencialmente, lo que significa que estos individuos tendrán que enfrentar la enfermedad durante un largo período de su vida<sup>83,84</sup>.

#### Comorbilidades

Actualmente, el mundo está enfrentando la pandemia de COVID-19 y muchos países han impuesto confinamientos para limitar tanto la propagación del virus como la saturación de demanda de atención médica.

Las implicaciones directas incluyen la interrupción de las rutinas laborales, el aburrimiento, la depresión, el aumento del consumo de calorías y otros efectos nocivos similares, lo que ha aumentado la tasa de obesidad mundial en el 2020, identificán-

dose además una asociación entre el sobrepeso y la obesidad con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2<sup>85, 86</sup>.

También, la obesidad reduce la esperanza de vida<sup>39</sup> y es reconocida como uno de los determinantes más importantes de la carga de enfermedad global después del tabaquismo<sup>18</sup>. Asimismo, es uno de los mayores desafíos de salud pública, ya que contribuye a la morbilidad y la mortalidad a través del mayor riesgo de varias enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso, osteoartritis, artritis reumatoide, trastornos mecánicos musculoesqueléticos, síndrome metabólico, varios tipos de cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, síndrome de la apnea obstructiva del sueño, problemas de fertilidad en ambos sexos, esteatosis hepática, enfermedad renal crónica, trastornos psiquiátricos y periodontitis<sup>5-7, 9-11, 13-15, 17, 18, 20, 23, 30, 32, 34, 37, 39, 42, 45-51, 60-64, 67, 68, 76, 80, 85-95</sup>.

Cuando la obesidad se presenta durante la gestación, pueden ocurrir complicaciones fetales y maternas<sup>74</sup>. En las primeras, se encuentran el bajo y alto peso al nacer y un mayor riesgo de obesidad, disfunción metabólica en la descendencia, tanto en la infancia como en la edad adulta; trastornos del neurodesarrollo y psiquiátricos, incluidos trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, esquizofrenia y trastornos del estado de ánimo<sup>53, 91</sup>. Entre las complicaciones maternas, las más frecuentes son aborto espontáneo, preeclampsia, diabetes gestacional y tromboembolismo<sup>55, 71</sup>.

### Explicaciones vigentes de la epidemia de obesidad

En los últimos 25 años se ha tratado de dilucidar las razones de la epidemia de obesidad. Así, se analizan los cambios en la producción y suministro de alimentos, en la reducción de actividad física impulsada por entornos laborales y educativos, entre otros. Si bien está claro que los cambios sociales externos han jugado un papel importante en la epidemia de obesidad, es esencial reconocer que otros factores también pueden estar contribuyendo a la mayor prevalencia de la obesidad. En este sentido, se han descrito factores de riesgo potenciales para la obesidad, como los contaminantes ambientales sintéticos, orgánicos persistentes y los tóxicos plásticos<sup>33</sup>, entre otro grupo de explicaciones.

### Hipótesis del punto de ajuste del peso corporal

En 2019, Heindel y Blumberg<sup>14</sup> proponen la hipótesis del punto de ajuste del peso corporal: en condiciones normales, el cuerpo generalmente autorregula su peso debido a que el cerebro detecta y procesa una variedad de señales metabólicas de varios tejidos y utiliza esos datos para controlar el peso corporal.

En la etapa adulta, el peso corporal suele ser estable durante mucho tiempo, equilibrando los mecanismos metabólicos y hedónicos; esto se aprecia al aumentar de peso entre dos a cinco kg como resulta-

do del exceso de la dieta durante una temporada de vacaciones, por ejemplo, pero se pierde rápidamente cuando las personas vuelven a su vida normal. Por lo tanto, está surgiendo la idea de que el peso corporal está regulado por un punto de ajuste del peso corporal.

### Estrés

Se ha reportado que las mujeres son el grupo poblacional con mayor tendencia a desarrollar obesidad, en especial las de origen latinoamericano y las afrodescendientes. Algunos artículos de revisión han explicado este hecho a partir del estrés. Este sector poblacional, al vivir en condiciones de desigualdad social, sus niveles de estrés son altos la mayor parte del tiempo, observándose una relación con concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR). Existe un vínculo confirmado entre la PCR y la obesidad<sup>96-98</sup>.

### Alteraciones metabólicas

La obesidad está asociada con hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo, lo que afecta el perfil de secreción saludable de las adipocinas pro y antiinflamatorias<sup>99, 100</sup>. El tejido adiposo al ser un órgano endócrino y parácrino activo, secreta un número cada vez mayor de adipocinas. Estas proteínas incluyen factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), resistina, interleucina 6 (IL-6), proteína estimuladora de la acilación (ASP), angiotensinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), leptina y adiponectina, que participan en diversos procesos como el metabolismo de las grasas, comportamiento alimentario, hemostasia, tono vascular, equilibrio energético y la regulación de la sensibilidad a la insulina.

En individuos con obesidad, la producción excesiva de ASP, TNF- $\alpha$ , IL-6 o resistina deterioran la acción de la insulina en los músculos y/o el hígado, mientras que el aumento de la secreción de angiotensinógeno y PAI-1 favorece la hipertensión y la fibrinólisis<sup>67, 87, 92, 101</sup>.

Otros mecanismos metabólicos que inducen obesidad son los defectos de la organización circadiana y trastornos resultantes del gasto fisiológico, estrés oxidativo excesivo a través de la enzima xantina oxidasa en una variedad de órganos, hiperfagia causada por insensibilidad a la leptina en el hipotálamo y disminución de la recompensa.

El núcleo arqueado en el hipotálamo es uno de los principales centros de control para la regulación del apetito mediante la entrada de una variedad de hormonas y el sistema nervioso autónomo. La ingesta excesiva de grasa animal provoca inflamación microglial, estrés del retículo endoplásmico y estrés oxidativo en el hipotálamo, paralizando el sistema regulador del hambre metabólica, surgiendo así una condición en la que el cerebro no puede juzgar correctamente la ingesta de energía adecuada para el cuerpo<sup>67, 87, 102</sup>.

Así mismo, el efecto del epigallocatequina-galato (EGCG) funciona al aumentar la expresión de enzimas antioxidantes, al revertir el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno en el tejido músculo

esquelético y al regular la autofagia relacionada con las mitocondrias. Además, EGCG aumenta la oxidación de lípidos musculares y estimula la absorción de glucosa en el músculo esquelético resistente a la insulina. EGCG actúa modulando la señalización celular, incluidas las vías de NF- $\kappa$ B, proteína quinasa activada por AMP, proteína quinasa activada por mitógeno y a través de mecanismos epigenéticos<sup>99</sup>.

### **Ambiente obesogénico**

El ambiente obesogénico involucra elementos del entorno social, económico y cultural que favorecen hábitos de sobrealimentación y de reducción de actividad física<sup>20, 35, 61, 103</sup>.

Habiendo evolucionado en épocas de hambruna frecuente, el cuerpo humano no está desarrollado para la exposición constante a un ambiente rico en calorías y sedentario<sup>104</sup>, como sucede en la actualidad, con cambios en el estilo de vida<sup>14, 21, 33, 35, 44, 50, 59, 64, 69, 87, 106-108</sup>. Los obesógenos ejercen sus efectos a través de la reprogramación de diferentes vías de señalización que tienen puntos finales comunes en los tejidos cruciales para el metabolismo, lo que resulta en un aumento de la adiposidad y/o la función alterada del tejido adiposo. Además, los obesógenos influyen en el desarrollo del tejido adiposo, el metabolismo y el control del apetito<sup>21</sup>.

### **Fracaso del tratamiento a nivel individual y colectivo**

No se han reportado evidencias exitosas nacionales para combatir la epidemia de obesidad en los últimos 38 años. El ambiente obesogénico ha mostrado disminuir la motivación a la terapia basada en programas de cambios de estilos de vida. En relación con la farmacoterapia, la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha autorizado medicamentos para combatir la obesidad, pero unos años después al reportarse mayor toxicidad que beneficio, los retiró del mercado y los que aún permanecen, son inaccesibles para la mayor parte de la población por su elevado precio.

Finalmente, se han reportado cambios profundos en el perfil de metilación después de la cirugía bariátrica, pero su éxito posterior a cinco años disminuye en un 95%<sup>11, 15, 30, 36, 63, 75, 109, 110</sup>.

### **Contaminación ambiental**

Los contaminantes ambientales relacionados con la obesidad funcionan en el organismo como disruptores endócrinos, alterando el peso corporal, la expansión del tejido adiposo, los perfiles de lípidos circulantes y la adipogénesis. La exposición a estas sustancias durante la vida temprana puede estar relacionada con un mayor riesgo de trastornos relacionados con la obesidad más adelante en la vida<sup>25</sup>.

Los factores ambientales parecen jugar un papel clave, principalmente por las interacciones genético-ambientales a través de mecanismos epigenéticos. Varios estudios en animales y humanos apuntan a la

dieta materna, el microbiota intestinal y los productos químicos introducidos como contaminantes con los alimentos, todos factores que pueden aumentar el riesgo de obesidad.

Los tóxicos ampliamente difundidos (principalmente ftalatos y pesticidas) pueden promover la obesidad en niños y adultos, principalmente al actuar sobre la vía de diferenciación que une las células madre estromales multipotentes con el adipocito maduro, modulando los factores epigenéticos e influyendo en una serie de mecanismos que finalmente conducen a alteraciones en hábitos alimenticios, aumento de la formación de adipocitos y almacenamiento de grasa. Además, el tejido adiposo es un objetivo importante para varios productos químicos que representan una amenaza para la salud metabólica<sup>24</sup>.

Varios mecanismos pueden vincular la contaminación del aire con el peso corporal poco saludable. La contaminación del aire puede provocar una disfunción metabólica a través del aumento del estrés oxidativo y la inflamación del tejido adiposo, la acumulación de lípidos hepáticos y la disminución del uso del glucógeno en el músculo esquelético. La contaminación del aire también puede afectar el peso corporal indirectamente al elevar los riesgos de otras enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, enfermedades respiratorias y cáncer. Además, la contaminación atmosférica puede evitar que las personas participen en actividades físicas regulares al tiempo que promueve un comportamiento sedentario excesivo<sup>113</sup>.

Mecánicamente, las partículas de contaminación inhaladas inducen una respuesta inflamatoria local en el pulmón que es iniciada por los macrófagos alveolares y las células epiteliales de las vías respiratorias. La disfunción endotelial y la generación reactiva de especies de oxígeno a través de la activación de macrófagos alveolares y oxidasas vasculares sistémicas, que incluyen nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), mitocondrial y xantina oxidasas, parecen representar los primeros pasos en este estado proinflamatorio. En particular, la exposición a material particulado aumentó la expresión en macrófagos alveolares de citocinas proinflamatorias, como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ . Posteriormente, los mediadores sistémicos se trasladan del pulmón a la circulación provocando la respuesta inflamatoria sistémica clásica, con producción de proteínas de fase aguda por el hígado.

Además, los contaminantes del aire pueden actuar como obesógenos al alterar la metilación del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) o las moléculas diana PPAR $\gamma$ , que se sabe que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la adipogénesis o mediante su unión a los receptores de estrógenos  $\alpha$  y  $\beta$  (ER), que participan activamente en la regulación de las vías del metabolismo energético. En particular, la asociación entre obesidad y material particulado de 2,5 micras de diámetro o menos (PM<sub>2,5</sub>) se ha evaluado ampliamente,

indicando que las personas con obesidad pueden ser más susceptibles a los efectos sobre la salud cardiovascular de la PM2,5 ambiental<sup>95</sup>.

### Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad

La importancia del crecimiento fetal normal se destacó por primera vez por las asociaciones entre el bajo peso al nacer y el mayor riesgo de enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2 en la edad adulta. Estudios posteriores sobre desnutrición y sobrenutrición materna han demostrado que el entorno nutricional materno y el crecimiento fetal y neonatal, conocido colectivamente como los primeros 1.000 días de vida, son determinantes clave de la salud en la próxima generación.

En humanos, la obesidad materna se asocia con bajo y alto peso al nacer y un mayor riesgo de obesidad y disfunción metabólica en la descendencia, tanto en la infancia, como en la edad adulta<sup>28, 88, 115, 116</sup>. Esta teoría se conoce como los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD)<sup>89, 113, 117-120</sup>.

Según la teoría de la "hiperglucemia-hiperinsulinismo" de Pedersen, los niveles altos de glucosa en la sangre materna provocan hiperglucemia fetal y, posteriormente, estimulan la hipertrofia de las células  $\beta$  e hiperinsulinemia fetal. La insulina del feto, como hormona del crecimiento, conduce a un aumento del glucógeno hepático, la lipogénesis, la síntesis de leptina dentro de los depósitos de grasa fetal y el crecimiento y la adiposidad fetales excesivos. Los niveles circulantes de glucosa se originan de fuentes endógenas o de la dieta, principalmente carbohidratos. Tanto la cantidad como la calidad de los carbohidratos pueden influir en la glucosa plasmática posprandial<sup>21, 57, 103, 118</sup>.

### Microbiota

La microbiota intestinal es un órgano metabólico que fermenta componentes dietéticos no digeribles, particularmente carbohidratos, para generar ácidos grasos de cadena corta. Además, tiene un papel como factor ambiental significativo que afecta a la adiposidad del huésped a través de una vía de señalización integral<sup>121, 122</sup>.

En el intestino joven sano, el microbioma tiene la siguiente composición dominante: *Bifidobacterium*, *Escherichia coli*, *Clostridium*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Actinomyces*. Las bifidobacterias son las primeras en colonizar el intestino humano, constituyendo el microbio dominante del recién nacido, que está expuesto a bacterias beneficiosas cuando pasa a través de un canal natural de nacimiento y luego con la leche materna<sup>39</sup>.

El desequilibrio severo de la microflora intestinal, disbiosis, tiene graves efectos sobre la salud y la aparición de sobrepeso y obesidad<sup>39, 123</sup>, ya que podría afectar el metabolismo de los lípidos<sup>60</sup>.

### Genética

Con el avance del estudio del genoma humano, durante la primera década del presente siglo se empezó a

cuestionar el papel de los genes en la etiología de la obesidad<sup>124-127</sup>.

A partir del 2010, se logró realizar una asociación del genoma completo, identificando 50 loci asociados con el IMC, por lo que el efecto en la obesidad era menor al hipotetizado<sup>50</sup>. Más adelante, se propuso que la etiología de la obesidad estaba relacionada con polimorfismos genéticos y que la nutrición, el ejercicio y el desequilibrio neuroendocrino podrían modificar la expresión génica<sup>8, 128</sup>.

Mientras que un componente genético indudablemente juega un papel en la determinación de la susceptibilidad individual a estos rasgos, los loci genéticos identificados por los estudios de asociación del genoma completo solo explican una pequeña fracción de la heredabilidad de la obesidad, del 2%<sup>44</sup> y hasta el 5-10%<sup>47, 103</sup>. Estas estimaciones de baja heredabilidad, junto con el aumento dramático en su prevalencia mundial, sugieren un papel importante de otros factores para el desarrollo de la enfermedad<sup>5, 24, 44, 118</sup>.

### Epigenética

La epigenética se ha definido como cambios heredables en la función génica que tienen lugar sin un cambio en la secuencia de ADN. Esta definición clásica sugiere que la epigenética es un rasgo heredable<sup>5, 6, 22, 24, 44, 50, 130-132, 135</sup>.

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más investigado en la obesidad. Aunque la metilación de genes específicos involucrados en el metabolismo energético, la ingesta de alimentos, el metabolismo de los lípidos y la inflamación se han asociado con una mayor adiposidad y resistencia a la insulina, la pérdida de peso podría afectar el patrón de metilación de estos genes<sup>129, 133-137</sup>.

Estudios recientes han demostrado que tanto la obesidad como la diabetes han cambiado los niveles de metilación del ADN y de las histonas, la acetilación de las histonas y los ARN no codificantes en los ovocitos y los espermatozoides<sup>86</sup>.

### Discusión

De los 133 artículos de revisión acopiados de la *Web of Science*, se identificaron tres hechos científicos principales sobre la obesidad: su definición y clasificación, problemas en la salud pública y sus comorbilidades. Las explicaciones vigentes a la epidemia de obesidad se reconocieron en diez grupos distintos. Sin embargo, esta exposición individualizada de hechos y explicaciones fue con fines de comunicación idónea de resultados, no porque en la realidad concreta así suceda, ya que la obesidad al ser una enfermedad multifactorial, varios hechos singulares coexisten para favorecer esta pandemia y por lo tanto, las explicaciones podrían interpretarse en esta misma forma, multifactorial.

Establecer los hechos y las explicaciones científicas de la epidemia de obesidad requiere que se organicen con una lógica causal, pero al ser un problema

de salud pública multifactorial, el modelo de Rothman es el recurso teórico a utilizar. Este modelo define como causa a todo acontecimiento, condición o característica que juega un papel esencial en producir un efecto, distinguiendo tres tipologías de causas<sup>138</sup>:

1. Causa suficiente: si la causa está presente, el efecto siempre ocurre.
2. Causa necesaria: si la causa está ausente, el efecto no puede ocurrir.
3. Causa componente: puede formar parte de una causa suficiente.

Por lo tanto, se recomienda que los grupos de investigación cuyo objeto de estudio es la obesidad, analicen los hechos y explicaciones presentados en esta revisión para que diseñen sistemas de hipótesis donde elijan y organicen algunas explicaciones expuestas, con base en las tipologías de causas según Rothman y en los hechos singulares presentados, especialmente en la epidemia de obesidad infantil y en la elevada prevalencia de obesidad en mujeres, investigando los mecanismos biológicos que asocian a algunos contaminantes ambientales con los factores causales de obesidad establecidos.

En la obesidad infantil, la nutrición de los niños en los primeros meses de vida es un factor determinante debido a que limita o favorece el potencial de crecimiento físico y el desarrollo intelectual en etapas posteriores, así como consecuencias metabólicas importantes durante la infancia tardía y la adolescencia que pueden influir en la vida adulta<sup>139</sup>. Las líneas de investigación que estudian la obesidad infantil, podrían incorporar el análisis de algunos contaminantes atmosféricos categorizándolos primero como causa componente de alguna etiología reportada como determinante, como es el ambiente obesogénico<sup>139</sup> que, en términos de Rothman, sería una causa necesaria.

En relación con la prevalencia de obesidad en mujeres, la evidencia no tiene claridad en la causalidad. Podría ser que la población afrodescendiente y la latinoamericana, al pertenecer a países con economía de ingresos medianos a bajos, incorporen en su estilo de vida el estrés. En estas poblaciones las características socioculturales propician una desigualdad entre hombres y mujeres, siendo ellas más vulneradas, por lo que el estrés es mayor en las mujeres afrodescendientes y latinas, pudiendo ser está la explicación al porqué en ellas es mayor la asociación entre obesidad y proteína C reactiva.

Sin embargo, estas diferencias también podrían obedecer al genotipo. Las líneas de investigación que estudian la obesidad en mujeres, podrían también incorporar el análisis de algunos contaminantes atmosféricos categorizándolos como causa componente de otras etiologías, como el estrés, el ambiente obesogénico, mecanismos genéticos y epigenéticos, entre otras; que en términos de Rothman serían causas suficientes o necesarias.

Identificar el papel que tienen los contaminantes atmosféricos en la prevalencia de obesidad, en es-

pecial aquellas que presentan una aceleración en su aumento, como la obesidad infantil y la obesidad en mujeres, contribuirá a reducir esta pandemia.

## Referencias

1. Parastar S, Ebrahimpour K, Hashemi M, Maracy MR, Ebrahimi A, Poursafa P, Kelishadi R. Association of urinary concentrations of four chlorophenol pesticides with cardiometabolic risk factors and obesity in children and adolescents. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018 Feb;25(5):4516-4523. doi: 10.1007/s11356-017-0771-y.
2. Savastano S, Tarantino G, D'Esposito V, Passaretti F, Cabaro S, Liotti A, Liguoro D, Perruolo G, Ariemma F, Finelli C, Beguinot F, Formisano P, Valentino R. Bisphenol-A plasma levels are related to inflammatory markers, visceral obesity and insulin-resistance: a cross-sectional study on adult male population. *J Transl Med.* 2015 May 29; 13:169. doi: 10.1186/s12967-015-0532-y.
3. Bunge M. La ciencia. Su método y su filosofía. México: Ed. Sudamericana; 1959.
4. Latour B, Woolgar S. La vida en el laboratorio: la construcción social de los hechos científicos. España: Alianza Universidad; 1979.
5. Russell B. El panorama de la ciencia. Chile: Ercilla S.A; 1988.
6. Chalmers A F. What is this thing called Science? An Assessment of the nature and status of science and its methods. Estados Unidos: University of Queensland; 1999.
7. Weissber R, Buker S. Writing up research. Experimental Research Report Writing for Students of English. Estados Unidos: Penice-Hall Inc; 1990
8. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics.* 2019 May;14(5):421-444. doi: [10.1080/15592294.2019.1595297](https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595297).
9. Agurs-Collins T, Ross SA, Dunn BK. The Many Faces of Obesity and Its Influence on Breast Cancer Risk. *Front Oncol.* 2019 Sep 4; 9:765. doi: [10.3389/fonc.2019.00765](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00765).
10. Skolarczyk J, Pekar J, Labadz D, Skorzynska-Dziduszko K. Role of heavy metals in the development of obesity: A review of research. *J Elem.* 2018; 23(4); 1271-1280. doi: [10.5601/jelem.2018.23.1.1545](https://doi.org/10.5601/jelem.2018.23.1.1545).
11. Paes ST, Gonçalves CF, Terra MM, Fontoura TS, Guerra MO, Peters VM, Mathias PCF, Andreazzi AE. Childhood obesity: a (re) programming disease? *J Dev Orig Health Dis.* 2016 Jun;7(3):231-236. doi: [10.1017/S2040174415007837](https://doi.org/10.1017/S2040174415007837).
12. Hernando Boigues JF, Mach N. The effect of polyunsaturated fatty acids on obesity through epigenetic modifications. *Endocrinol Nutr.* 2015 Aug-Sep;62(7):338-49. English, Spanish. doi: [10.1016/j.endonu.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.03.009).
13. Davidson LM, Millar K, Jones C, Fatum M, Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hor-

- monal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2015 Sep;18(3):184-93. doi: [10.3109/14647273.2015.1070438](https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1070438).
14. Heindel JJ, Blumberg B. Environmental Obesogens: Mechanisms and Controversies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 6; 59:89-106. doi: [10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304](https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021304).
  15. Holmes MV, Pulit SL, Lindgren CM. Genetic and epigenetic studies of adiposity and cardiometabolic disease. *Genome Med*. 2017 Sep 18;9(1):82. doi: [10.1186/s13073-017-0474-5](https://doi.org/10.1186/s13073-017-0474-5).
  16. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotaling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):848-859. doi: [10.1016/j.fertnstert.2017.02.115](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.115).
  17. Barrett P, Mercer JG, Morgan PJ. Preclinical models for obesity research. *Dis Model Mech*. 2016 Nov 1;9(11):1245-1255. doi: [10.1242/dmm.026443](https://doi.org/10.1242/dmm.026443).
  18. Rupasinghe HP, Sekhon-Loodu S, Mantso T, Panayiotidis MI. Phytochemicals in regulating fatty acid  $\beta$ -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. *Pharmacol Ther*. 2016 Sep; 165:153-63. doi: [10.1016/j.pharmthera.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.06.005).
  19. Sliwowska JH, Ziarniak K, Dudek M, Matuszewska J, Tena-Sempere M. Dangerous liaisons for pubertal maturation: the impact of alcohol consumption and obesity on the timing of puberty. *Biol Reprod*. 2019 Jan 1;100(1):25-40. doi: [10.1093/biolre/i0y168](https://doi.org/10.1093/biolre/i0y168).
  20. Raad G, Hazzouri M, Bottini S, Trabucchi M, Azoury J, Grandjean V. Paternal obesity: how bad is it for sperm quality and progeny health? *Basic Clin Androl*. 2017 Oct 26; 27:20. doi: [10.1186/s12610-017-0064-9](https://doi.org/10.1186/s12610-017-0064-9).
  21. Weichenthal S, Hoppin JA, Reeves F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jul;22(7):1580-9. doi: [10.1002/oby.20748](https://doi.org/10.1002/oby.20748).
  22. Parra-Ruiz C, Prado G, Cerda D, Fernandez J, Mallea C, Pardo V, et al. Parental obesity and epigenetic modifications in offspring. *Rev Chil Nutr*. 2019;46(6):792-9.
  23. Shahnazaryan U, Wójcik M, Bednarczuk T, Kuryłowicz A. Role of Obesogens in the Pathogenesis of Obesity. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 21;55(9):515. doi: [10.3390/medicina55090515](https://doi.org/10.3390/medicina55090515).
  24. Di Ciaula A, Portincasa P. Diet and Contaminants: Driving the Rise to Obesity Epidemics? *Curr Med Chem*. 2019;26(19):3471-3482. doi: [10.2174/0929867324666170518095736](https://doi.org/10.2174/0929867324666170518095736).
  25. Heianza Y, Qi L. Impact of Genes and Environment on Obesity and Cardiovascular Disease. *Endocrinology*. 2019 Jan 1;160(1):81-100. doi: [10.1210/en.2018-00591](https://doi.org/10.1210/en.2018-00591).
  26. Stols-Gonçalves D, Tristão LS, Henneman P, Nieuwdorp M. Epigenetic Markers and Microbiota/Metabolite-Induced Epigenetic Modifications in the Pathogenesis of Obesity, Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Diab Rep*. 2019 May 1;19(6):31. doi: [10.1007/s11892-019-1151-4](https://doi.org/10.1007/s11892-019-1151-4).
  27. Del Carmen Martínez-Jiménez V, Méndez-Mancilla A, Patricia Portales-Pérez D. miRNAs in nutrition, obesity, and cancer: The biology of miRNAs in metabolic disorders and its relationship with cancer development. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Jan;62(1). doi: [10.1002/mnfr.201600994](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600994).
  28. Van De Maele K, Devlieger R, Gies I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. *Atherosclerosis*. 2018 Aug; 275:182-195. doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016).
  29. Imam MU, Ismail M. The Impact of Traditional Food and Lifestyle Behavior on Epigenetic Burden of Chronic Disease. *Glob Chall*. 2017 Oct 27;1(8):1700043. doi: [10.1002/gch2.201700043](https://doi.org/10.1002/gch2.201700043).
  30. Ornellas F, Carapeto PV, Mandarin-de-Lacerda CA, Aguila MB. Obese fathers lead to an altered metabolism and obesity in their children in adulthood: review of experimental and human studies. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 Nov-Dec;93(6):551-559. doi: [10.1016/j.jpeds.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.004).
  31. Oestreich AK, Moley KH. Developmental and Transmittable Origins of Obesity-Associated Health Disorders. *Trends Genet*. 2017 Jun;33(6):399-407. doi: [10.1016/j.tig.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.03.008).
  32. Matsushita K, Dzau VJ. Mesenchymal stem cells in obesity: insights for translational applications. *Lab Invest*. 2017 Oct;97(10):1158-1166. doi: [10.1038/labinvest.2017.42](https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.42).
  33. Huo L, Lyons J, Magliano DJ. Infectious and Environmental Influences on the Obesity Epidemic. *Curr Obes Rep*. 2016 Sep;5(3):375-82. doi: [10.1007/s13679-016-0224-9](https://doi.org/10.1007/s13679-016-0224-9).
  34. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, Alfadul SM, Ajabnoor GM, Azhar EI. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016 Aug 30; 6:95. doi: [10.3389/fcimb.2016.00095](https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00095).
  35. Egger G, Dixon J. Beyond obesity and lifestyle: a review of 21st century chronic disease determinants. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:731685. doi: [10.1155/2014/731685](https://doi.org/10.1155/2014/731685).
  36. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect*. 2012 Jun;120(6):779-89. doi: [10.1289/ehp.1104597](https://doi.org/10.1289/ehp.1104597).
  37. Kelishadi R, Poursafa P. Obesity and air pollution: global risk factors for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepat Mon*. 2011 Oct;11(10):794-802. doi: [10.5812/kowsar.1735143X.746](https://doi.org/10.5812/kowsar.1735143X.746).
  38. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *J Intern Med*. 2008 Apr;263(4):336-52. doi: [10.1111/j.1365-2796.2008.01922.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01922.x).

39. Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D. Overweight/obesity and cancer genesis: more than a biological link. *Biomed Pharmacother.* 2007 Dec;61(10):665-78. doi: [10.1016/j.biopha.2007.10.008](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2007.10.008).
40. Eisenmann JC. Insight into the causes of the recent secular trend in pediatric obesity: Common sense does not always prevail for complex, multi-factorial phenotypes. *Prev Med.* 2006 May;42(5):329-35. doi: [10.1016/j.ypmed.2006.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2006.02.002).
41. Cinpeanu OC, Rus V, Tarcea M. Insight about Colonic Microbiota Imbalance and Obesity. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj-Napoca-Food Sci Technol.* 2019;76(1):19-26. doi: [10.15835/buasvmcn-fst:2019.0007](https://doi.org/10.15835/buasvmcn-fst:2019.0007).
42. Kolb H, Stumvoll M, Kramer W, Kempf K, Martin S. Insulin translates unfavourable lifestyle into obesity. *BMC Med.* 2018 Dec 13;16(1):232. doi: [10.1186/s12916-018-1225-1](https://doi.org/10.1186/s12916-018-1225-1).
43. Huang Q, Ma C, Chen L, Luo D, Chen R, Liang F. Mechanistic Insights Into the Interaction Between Transcription Factors and Epigenetic Modifications and the Contribution to the Development of Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 6;9:370. doi: [10.3389/fendo.2018.00370](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00370).
44. Heindel JJ, Newbold R, Schug TT. Endocrine disruptors and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(11):653-61. doi: [10.1038/nrendo.2015.163](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.163).
45. Drummond E M, Gibney E R. Epigenetic regulation in obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013; 16(4), 392-397. doi: [10.1097/MCO.0b013e3283620f45](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283620f45).
46. Parrillo L, Spinelli R, Nicolò A, Longo M, Mirra P, Raciti GA, Miele C, Beguinot F. Nutritional Factors, DNA Methylation, and Risk of Type 2 Diabetes and Obesity: Perspectives and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 19;20(12):2983. doi: [10.3390/ijms20122983](https://doi.org/10.3390/ijms20122983).
47. Agarwal P, Morriveau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Dolinsky VW. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Mar;55(2):71-101. doi: [10.1080/10408363.2017.1422109](https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1422109).
48. Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction.* 2017 Oct;154(4): R123-R131. doi: [10.1530/REP-17-0161](https://doi.org/10.1530/REP-17-0161).
49. Kappil M, Wright RO, Sanders AP. Developmental Origins of Common Disease: Epigenetic Contributions to Obesity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2016 Aug 31; 17:177-92. doi: [10.1146/annurev-genom-090314-050057](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090314-050057).
50. Wang X, Hai C. Redox modulation of adipocyte differentiation: hypothesis of "Redox Chain" and novel insights into intervention of adipogenesis and obesity. *Free Radic Biol Med.* 2015 Dec; 89:99-125. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.012](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.07.012).
51. Vaněčková I, Maletínská L, Behuliak M, Nagelová V, Zicha J, Kuneš J. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014 Dec;223(3):R63-78. doi: [10.1530/JOE-14-0368](https://doi.org/10.1530/JOE-14-0368).
52. Youngson NA, Morris MJ. What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013 Jan 5;368(1609):20110337. doi: [10.1098/rstb.2011.0337](https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0337).
53. Lillycrop KA, Burdge GC. Epigenetic changes in early life and future risk of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2011 Jan;35(1):72-83. doi: [10.1038/ijo.2010.122](https://doi.org/10.1038/ijo.2010.122).
54. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, Benca RM, Biggio J, Boggiano MM, Eisenmann JC, Elobeid M, Fontaine KR, Gluckman P, Hanlon EC, Katzmarzyk P, Pietrobelli A, Redden DT, Ruden DM, Wang C, Waterland RA, Wright SM, Allison DB. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009 Nov;49(10):868-913. doi: [10.1080/10408390903372599](https://doi.org/10.1080/10408390903372599).
55. Wu Q, Suzuki M. Parental obesity and overweight affect the body-fat accumulation in the offspring: the possible effect of a high-fat diet through epigenetic inheritance. *Obes Rev.* 2006 May;7(2):201-8. doi: [10.1111/j.1467-789X.2006.00232.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00232.x).
56. Sanghera DK, Bejar C, Sharma S, Gupta R, Blackett PR. Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. *Diabetes Obes Metab.* 2019 May;21(5):1088-1100. doi: [10.1111/dom.13641](https://doi.org/10.1111/dom.13641).
57. Menting MD, Mintjens S, van de Beek C, Frick CJ, Ozanne SE, Limpens J, Roseboom TJ, Hooijmans CR, van Deutekom AW, Painter RC. Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Obes Rev.* 2019 May;20(5):675-685. doi: [10.1111/obr.12817](https://doi.org/10.1111/obr.12817).
58. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl.* 2015 May-Jun;17(3):450-8. doi: [10.4103/1008-682X.148076](https://doi.org/10.4103/1008-682X.148076).
59. Zarghani S S, Alizadeh M. Maternal dietary glycemic index and glycemic load and later risk of obesity: a review of the evidence. *Prog. Nutr.* 2019; 21, 6-15. doi: [10.23751/pn.v21i1-S.5985](https://doi.org/10.23751/pn.v21i1-S.5985).
60. Lichtveld K, Thomas K, Tolve NS. Chemical and non-chemical stressors affecting childhood obesity: a systematic scoping review. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2018 Jan;28(1):1-12. doi: [10.1038/jes.2017.18](https://doi.org/10.1038/jes.2017.18).
61. Ávalos Y, Kerr B, Maliqueo M, Dorfman M. Cell and molecular mechanisms behind diet-induced hypothalamic inflammation and obesity. *J Neuroendocrinol.* 2018 Oct;30(10): e12598. doi: [10.1111/jne.12598](https://doi.org/10.1111/jne.12598).

62. Andrade MJ, Jayaprakash C, Bhat S, Evangelatos N, Brand A, Satyamoorthy K. Antibiotics-Induced Obesity: A Mitochondrial Perspective. *Public Health Genomics*. 2017;20(5):257-273. doi: [10.1159/000485095](https://doi.org/10.1159/000485095).
63. Xue J, Ideraabdullah FY. An assessment of molecular pathways of obesity susceptible to nutrient, toxicant and genetically induced epigenetic perturbation. *J Nutr Biochem*. 2016 Apr; 30:1-13. doi: [10.1016/j.jnutbio.2015.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.002).
64. Faienza MF, Wang DQ, Frühbeck G, Garruti G, Portincasa P. The dangerous link between childhood and adulthood predictors of obesity and metabolic syndrome. *Intern Emerg Med*. 2016 Mar;11(2):175-82. doi: [10.1007/s11739-015-1382-6](https://doi.org/10.1007/s11739-015-1382-6).
65. Stenvinkel P. Obesity--a disease with many aetiologies disguised in the same oversized phenotype: has the overeating theory failed? *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Oct;30(10):1656-64. doi: [10.1093/ndt/gfu338](https://doi.org/10.1093/ndt/gfu338).
66. Cordero P, Li J, Oben JA. Epigenetics of obesity: beyond the genome sequence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Jul;18(4):361-6. doi: [10.1097/MCO.000000000000179](https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000179).
67. Ford ND, Patel SA, Narayan KM. Obesity in Low- and Middle-Income Countries: Burden, Drivers, and Emerging Challenges. *Annu Rev Public Health*. 2017 Mar 20;38:145-164. doi: [10.1146/annurev-publhealth-031816-044604](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031816-044604).
68. Herranz-López M, Olivares-Vicente M, Encinar JA, Barraón-Catalán E, Segura-Carretero A, Joven J, Micó V. Multi-Targeted Molecular Effects of Hibiscus sabdariffa Polyphenols: An Opportunity for a Global Approach to Obesity. *Nutrients*. 2017 Aug 20;9(8):907. doi: [10.3390/nu9080907](https://doi.org/10.3390/nu9080907).
69. Samodien E, Pheiffer C, Erasmus M, Mabasa L, Louw J, Johnson R. Diet-induced DNA methylation within the hypothalamic arcuate nucleus and dysregulated leptin and insulin signaling in the pathophysiology of obesity. *Food Sci Nutr*. 2019 Sep 5;7(10):3131-3145. doi: [10.1002/fsn3.1169](https://doi.org/10.1002/fsn3.1169).
70. Loh M, Zhou L, Ng HK, Chambers JC. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights. *Mol Metab*. 2019 Sep;27S(Suppl):S33-S41. doi: [10.1016/j.molmet.2019.06.011](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.011).
71. Bashiardes S, Godneva A, Elinav E, Segal E. Towards utilization of the human genome and microbiome for personalized nutrition. *Curr Opin Biotechnol*. 2018 Jun;51:57-63. doi: [10.1016/j.copbio.2017.11.013](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.11.013).
72. Hutchesson MJ, de Jonge Mulock Houwer M, Brown HM, Lim S, Moran LJ, Vincze L, Rollo ME, Hollis JL. Supporting women of childbearing age in the prevention and treatment of overweight and obesity: a scoping review of randomized control trials of behavioral interventions. *BMC Womens Health*. 2020 Jan 23;20(1):14. doi: [10.1186/s12905-020-0882-3](https://doi.org/10.1186/s12905-020-0882-3).
73. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *Int J Mol Sci*. 2017 May 19;18(5):1093. doi: [10.3390/ijms18051093](https://doi.org/10.3390/ijms18051093).
74. Du M, Yan X, Tong JF, Zhao J, Zhu MJ. Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol Reprod*. 2010 Jan;82(1):4-12. doi: [10.1095/biolreprod.109.077099](https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.077099).
75. Hsu MH, Chen YC, Sheen JM, Huang LT. Maternal Obesity Programs Offspring Development and Resveratrol Potentially Reprograms the Effects of Maternal Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 2;17(5):1610. doi: [10.3390/ijerph17051610](https://doi.org/10.3390/ijerph17051610).
76. Glastras SJ, Chen H, Pollock CA, Saad S. Maternal obesity increases the risk of metabolic disease and impacts renal health in offspring. *Biosci Rep*. 2018 Mar 29;38(2):BSR20180050. doi: [10.1042/BSR20180050](https://doi.org/10.1042/BSR20180050).
77. Lipek T, Igel U, Gausche R, Kiess W, Grande G. Obesogenic environments: environmental approaches to obesity prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 May;28(5-6):485-95. doi: [10.1515/jpem-2015-0127](https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0127).
78. Adamo KB, Ferraro ZM, Brett KE. Can we modify the intrauterine environment to halt the intergenerational cycle of obesity? *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Apr;9(4):1263-307. doi: [10.3390/ijerph9041263](https://doi.org/10.3390/ijerph9041263).
79. Simmen FA, Simmen RC. The maternal womb: a novel target for cancer prevention in the era of the obesity pandemic? *Eur J Cancer Prev*. 2011 Nov;20(6):539-48. doi: [10.1097/CEJ.0b013e328348fc21](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328348fc21).
80. Enright G, Allman-Farinelli M, Redfern J. Effectiveness of Family-Based Behavior Change Interventions on Obesity-Related Behavior Change in Children: A Realist Synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 8;17(11):4099. doi: [10.3390/ijerph17114099](https://doi.org/10.3390/ijerph17114099).
81. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charron MJ. Mini-review: Epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology*. 2012 Mar;153(3):1031-8. doi: [10.1210/en.2011-1805](https://doi.org/10.1210/en.2011-1805).
82. Vijayakanthi N, Grealley JM, Rastogi D. Pediatric Obesity-Related Asthma: The Role of Metabolic Dysregulation. *Pediatrics*. 2016 May;137(5):e20150812. doi: [10.1542/peds.2015-0812](https://doi.org/10.1542/peds.2015-0812).
83. Sanchez-Flack JC, Herman A, Buscemi J, Kong A, Bains A, Fitzgibbon ML. A systematic review of the implementation of obesity prevention interventions in early childcare and education settings using the RE-AIM framework. *Transl Behav Med*. 2020 Oct 12;10(5):1168-1176. doi: [10.1093/tbm/ibz179](https://doi.org/10.1093/tbm/ibz179).
84. Oliveira PF, Sousa M, Silva BM, Monteiro MP, Alves MG. Obesity, energy balance and spermatogenesis. *Reproduction*. 2017 Jun;153(6):R173-R185. doi: [10.1530/REP-17-0018](https://doi.org/10.1530/REP-17-0018).

85. Cuschieri S, Grech S. Obesity population at risk of COVID-19 complications. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2020 Nov 6;5:e6. doi: [10.1017/ghg.2020.6](https://doi.org/10.1017/ghg.2020.6).
86. Zupo R, Castellana F, Sardone R, Sila A, Giagulli VA, Triggiani V, Cincione RI, Giannelli G, De Pergola G. Preliminary Trajectories in Dietary Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A Public Health Call to Action to Face Obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 27;17(19):7073. doi: [10.3390/ijerph17197073](https://doi.org/10.3390/ijerph17197073).
87. Kelly T, Unwin D, Finucane F. Low-Carbohydrate Diets in the Management of Obesity and Type 2 Diabetes: A Review from Clinicians Using the Approach in Practice. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 8;17(7):2557. doi: [10.3390/ijerph17072557](https://doi.org/10.3390/ijerph17072557).
88. Ou XH, Zhu CC, Sun SC. Effects of obesity and diabetes on the epigenetic modification of mammalian gametes. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):7847-7855. doi: [10.1002/jcp.27847](https://doi.org/10.1002/jcp.27847).
89. Masuzaki H, Kozuka C, Okamoto S, Yonamine M, Tanaka H, Shimabukuro M. Brown rice-specific  $\gamma$ -oryzanol as a promising prophylactic avenue to protect against diabetes mellitus and obesity in humans. *J Diabetes Investig.* 2019 Jan;10(1):18-25. doi: [10.1111/jdi.12892](https://doi.org/10.1111/jdi.12892).
90. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem.* 2018 Aug;58:1-16. doi: [10.1016/j.jnutbio.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.02.012).
91. Li Y. Epigenetic Mechanisms Link Maternal Diets and Gut Microbiome to Obesity in the Offspring. *Front Genet.* 2018 Aug 27;9:342. doi: [10.3389/fgene.2018.00342](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00342).
92. Penfold NC, Ozanne SE. Developmental programming by maternal obesity in 2015: Outcomes, mechanisms, and potential interventions. *Horm Behav.* 2015 Nov;76:143-52. doi: [10.1016/j.yhbeh.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.015).
93. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Sériès F, Boulet LP, Tremblay A, Maltais F. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006 Apr 25;174(9):1293-9. doi: [10.1503/cmaj.051299](https://doi.org/10.1503/cmaj.051299).
94. Di Domenico M, Pinto F, Quagliuolo L, Contaldo M, Settembre G, Romano A, Coppola M, Ferati K, Bexheti-Ferati A, Sciarra A, Nicoletti GF, Ferraro GA, Boccellino M. The Role of Oxidative Stress and Hormones in Controlling Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Aug 13;10:540. doi: [10.3389/fendo.2019.00540](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00540). Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Sep 27;10:693.
95. Barrea L, Savastano S, Di Somma C, Savanelli MC, Nappi F, Albanese L, Orio F, Colao A. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):207-214. doi: [10.1007/s11154-016-9388-6](https://doi.org/10.1007/s11154-016-9388-6).
96. Forno E, Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;17(2):123-130. doi: [10.1097/ACI.0000000000000339](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000339).
97. Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev.* 2009 Jul;10(4):383-92. doi: [10.1111/j.1467-789X.2009.00595.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00595.x).
98. Curry GD. The Impact of Educational Attainment on Black Women's Obesity Rate in the United States. *J Racial Ethn Health Disparities.* 2020 Apr;7(2):345-354. doi: [10.1007/s40615-019-00663-z](https://doi.org/10.1007/s40615-019-00663-z).
99. Henriques A, Azevedo A, Lunet N, Moura-Ferreira P, do Carmo I, Silva S. Obesity-related knowledge and body mass index: a national survey in Portugal. *Eat Weight Disord.* 2020 Oct;25(5):1437-1446. doi: [10.1007/s40519-019-00782-w](https://doi.org/10.1007/s40519-019-00782-w).
100. Traboulay EA, Hoyte OP. Mini-review: Obesity in Caribbean Youth. *West Indian Med J.* 2015 Jun;64(3):250-62. doi: [10.7727/wimj.2014.379](https://doi.org/10.7727/wimj.2014.379).
101. Casanova E, Salvadó J, Crescenti A, Gibert-Ramos A. Epigallocatechin Gallate Modulates Muscle Homeostasis in Type 2 Diabetes and Obesity by Targeting Energetic and Redox Pathways: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 27;20(3):532. doi: [10.3390/ijms20030532](https://doi.org/10.3390/ijms20030532).
102. Navarro E, Funtikova AN, Fíto M, Schröder H. Prenatal nutrition and the risk of adult obesity: Long-term effects of nutrition on epigenetic mechanisms regulating gene expression. *J Nutr Biochem.* 2017 Jan;39:1-14. doi: [10.1016/j.jnutbio.2016.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.012).
103. Crujeiras AB, Carreira MC, Cabia B, Andrade S, Amil M, Casanueva FF. Leptin resistance in obesity: An epigenetic landscape. *Life Sci.* 2015 Nov 1;140:57-63. doi: [10.1016/j.lfs.2015.05.003](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.05.003).
104. Kral JG, Paez W, Wolfe BM. Vagal nerve function in obesity: therapeutic implications. *World J Surg.* 2009 Oct;33(10):1995-2006. doi: [10.1007/s00268-009-0138-8](https://doi.org/10.1007/s00268-009-0138-8).
105. Portha B, Grandjean V, Movassat J. Mother or Father: Who Is in the Front Line? Mechanisms Underlying the Non-Genomic Transmission of Obesity/Diabetes via the Maternal or the Paternal Line. *Nutrients.* 2019 Jan 22;11(2):233. doi: [10.3390/nu11020233](https://doi.org/10.3390/nu11020233).
106. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2010 Dec;235(12):1412-24. doi: [10.1258/ebm.2010.010227](https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010227).
107. Heitmann BL, Westerterp KR, Loos RJ, Sørensen TI, O'Dea K, McLean P, Jensen TK, Eisenmann J, Speakman JR, Simpson SJ, Reed DR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity: lessons

- from evolution and the environment. *Obes Rev*. 2012 Oct;13(10):910-22. doi: [10.1111/j.1467-789X.2012.01007.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01007.x).
108. Katz DL, Meller S. Can we say what diet is best for health? *Annu Rev Public Health*. 2014;35:83-103. doi: [10.1146/annurev-publ-health-032013-182351](https://doi.org/10.1146/annurev-publ-health-032013-182351).
109. Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martínez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. *Mol Aspects Med*. 2013 Jul-Aug;34(4):782-812. doi: [10.1016/j.mam.2012.06.010](https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.06.010).
110. Inadera H. Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: molecular aspects and role of chemicals. *Environ Health Prev Med*. 2013 May;18(3):185-97. doi: [10.1007/s12199-013-0328-8](https://doi.org/10.1007/s12199-013-0328-8).
111. Dupont C, Kappeler L, Saget S, Grandjean V, Lévy R. Role of miRNA in the Transmission of Metabolic Diseases Associated With Paternal Diet-Induced Obesity. *Front Genet*. 2019 Apr 18;10:337. doi: [10.3389/fgene.2019.00337](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00337).
112. Myslobodsky M, Ingraham LJ. Managing the pandemic of obesity: siding with the fox or the hedgehog? *Obes Facts*. 2009;2(6):384-92. doi: [10.1159/000261422](https://doi.org/10.1159/000261422).
113. An R, Ji M, Yan H, Guan C. Impact of ambient air pollution on obesity: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Jun;42(6):1112-1126. doi: [10.1038/s41366-018-0089-y](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0089-y).
114. Koman PD, Mancuso P. Ozone Exposure, Cardiopulmonary Health, and Obesity: A Substantive Review. *Chem Res Toxicol*. 2017 Jul 17;30(7):1384-1395. doi: [10.1021/acs.chemrestox.7b00077](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00077).
115. Jasoni CL, Sanders TR, Kim DW. Do all roads lead to Rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Front Neurosci*. 2015 Feb 3;8:455. doi: [10.3389/fnins.2014.00455](https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00455).
116. Niemann B, Rohrbach S, Miller MR, Newby DE, Fuster V, Kovacic JC. Oxidative Stress and Cardiovascular Risk: Obesity, Diabetes, Smoking, and Pollution: Part 3 of a 3-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 11;70(2):230-251. doi: [10.1016/j.jacc.2017.05.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.043).
117. Blackmore HL, Ozanne SE. Maternal diet-induced obesity and offspring cardiovascular health. *J Dev Orig Health Dis*. 2013 Oct;4(5):338-47. doi: [10.1017/S2040174412000761](https://doi.org/10.1017/S2040174412000761).
118. Alemany M. Different effects of hyperlipidic diets in human lactation and adulthood: growth versus the development of obesity. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Jul 28;9:101. doi: [10.1186/1477-7827-9-101](https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-101).
119. Lane M, Zander-Fox DL, Robker RL, McPherson NO. Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Feb;26(2):84-90. doi: [10.1016/j.tem.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.11.005).
120. Fernandez-Twinn DS, Hjort L, Novakovic B, Ozanne SE, Saffery R. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019 Oct;62(10):1789-1801. doi: [10.1007/s00125-019-4951-9](https://doi.org/10.1007/s00125-019-4951-9).
121. Jacob CM, Newell ML, Hanson M. Narrative review of reviews of preconception interventions to prevent an increased risk of obesity and non-communicable diseases in children. *Obes Rev*. 2019 Aug;20 Suppl 1:5-17. doi: [10.1111/obr.12769](https://doi.org/10.1111/obr.12769).
122. Slyvka Y, Zhang Y, Nowak FV. Epigenetic effects of paternal diet on offspring: emphasis on obesity. *Endocrine*. 2015 Feb;48(1):36-46. doi: [10.1007/s12020-014-0328-5](https://doi.org/10.1007/s12020-014-0328-5).
123. Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes*. 2016;2016:7353642. doi: [10.1155/2016/7353642](https://doi.org/10.1155/2016/7353642).
124. Clearfield M, Davis G, Weiss J, Gayer G, Shubrook JH. Cardiovascular Disease as a Result of the Interactions Between Obesity, Climate Change, and Inflammation: The COCCI Syndemic. *J Am Osteopath Assoc*. 2018 Nov 1;118(11):719-729. doi: [10.7556/jaoa.2018.157](https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.157). Erratum in: *J Am Osteopath Assoc*. 2019 May 1;119(5):283.
125. Attie AD, Churchill GA, Nadeau JH. How mice are indispensable for understanding obesity and diabetes genetics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Apr;24(2):83-91. doi: [10.1097/MED.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000321).
126. Weinstein LS, Xie T, Qasem A, Wang J, Chen M. The role of GNAS and other imprinted genes in the development of obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jan;34(1):6-17. doi: [10.1038/ijo.2009.222](https://doi.org/10.1038/ijo.2009.222).
127. Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev*. 2007 Nov;8(6):487-502. doi: [10.1111/j.1467-789X.2007.00371.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00371.x).
128. Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, Fischer K, Hofer E, Schraut KE, Clark DW, Nutile T, Barnes CLK, Timmers PRHJ, Shen X, Gandin I, McDaid AF, Hansen TF, Gordon SD, Giulianini F, Boutin TS, Abdellaoui A, Zhao W, Medina-Gomez C, Bartz TM, Trompet S, Lange LA, Raffield L, van der Spek A, Galesloot TE, Proitsi P, Yanek LR, Bielak LF, Payton A, Murgia F, Concas MP, Biino G, Tajuddin SM, Seppälä I, Amin N, Boerwinkle E, Børjglum AD, Campbell A, Demerath EW, Demuth I, Faul JD, Ford I, Gialluisi A, Gögele M, Graff M, Hingorani A, Hottenga JJ, Hougaard DM, Hurme MA, Ikram MA, Jylhä M, Kuh D, Ligthart L, Lill CM, Lindenberg U, Lumley T, Mägi R, Marques-Vidal P, Medland SE, Milani L, Nagy R, Ollier WER, Peyser PA, Pramstaller PP, Ridker PM, Rivadeneira F, Ruggiero D, Saba Y, Schmidt R, Schmidt H, Slagboom PE,

- Smith BH, Smith JA, Sotoodehnia N, Steinhagen-Thiessen E, van Rooij FJA, Verbeek AL, Vermeulen SH, Vollenweider P, Wang Y, Werge T, Whitfield JB, Zonderman AB, Lehtimäki T, Evans MK, Pirastu M, Fuchsberger C, Bertram L, Pendleton N, Kardina SLR, Ciullo M, Becker DM, Wong A, Psaty BM, van Duijn CM, Wilson JG, Jukema JW, Kienemeney L, Uitterlinden AG, Franceschini N, North KE, Weir DR, Metspalu A, Boomsma DI, Hayward C, Chasman D, Martin NG, Sattar N, Campbell H, Esko T, Kutalik Z, Wilson JF. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nat Commun*. 2017 Oct 13;8(1):910. doi: [10.1038/s41467-017-00934-5](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00934-5).
129. Lavebratt C, Almgren M, Ekström TJ. Epigenetic regulation in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):757-65. doi: [10.1038/ijo.2011.178](https://doi.org/10.1038/ijo.2011.178).
130. Moullé VS, Ghislain J, Poitout V. Nutrient regulation of pancreatic  $\beta$ -cell proliferation. *Biochimie*. 2017 Dec;143:10-17. doi: [10.1016/j.biochi.2017.09.017](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.09.017).
131. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *J Nutr Biochem*. 2018 Apr;54:1-10. doi: [10.1016/j.jnutbio.2017.10.004](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.004).
132. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019 May 7;29(5):1028-1044. doi: [10.1016/j.cmet.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009).
133. Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: relevance and implications for public health. *Annu Rev Public Health*. 2014;35:105-22. doi: [10.1146/annurev-publhealth-032013-182513](https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-032013-182513).
134. Mochizuki K, Hariya N, Honma K, Goda T. Relationship between epigenetic regulation, dietary habits, and the developmental origins of health and disease theory. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2017 Nov;57(6):184-190. doi: [10.1111/cga.12213](https://doi.org/10.1111/cga.12213).
135. Lopes LL, Bressan J, Peluzio MDCG, Hermisdorff HHM. LINE-1 in Obesity and Cardio-metabolic Diseases: A Systematic Review. *J Am Coll Nutr*. 2019 Jul;38(5):478-484. doi: [10.1080/07315724.2018.1553116](https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1553116).
136. Van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhauser BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clin Epigenetics*. 2015 Jul 11;7:66. doi: [10.1186/s13148-015-0101-5](https://doi.org/10.1186/s13148-015-0101-5).
137. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):338-351. doi: [10.1038/nrendo.2016.222](https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222).
138. Rothman KJ. Causes 1976. *Am J Epidemiol* 1995;141:90-5.
139. Cu F Laura, Villarreal R Enrique, Rangel P Beatriz, Galicia R Liliana, Vargas D Emma, Martinez G Lidia. Factores de riesgo para sobrepeso y obesidad en lactantes. *Rev. chil. nutr*. 2015 Jun; 42( 2 ): 139-144.

# REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):192-200



## La gripe de 1918 o la “madre de todas las pandemias” en Bilbao reflejada en la *Gaceta Médica del Norte*

Zarranz-Imirizaldu Juan-José<sup>a, b</sup>

(a) *Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Catedrático Emérito. Departamento de Neurociencias. Leioa, España*

(b) *Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces. Barakaldo, España*

Recibido el 31 de agosto de 2020; aceptado el 5 de marzo de 2021

### PALABRAS CLAVE

Gripe 1918.  
Academia de Ciencias  
Médicas de Bilbao.  
Gaceta Médica  
del Norte.  
Pandemias.  
Encefalopatías.  
Encefalitis.

### Resumen:

La pandemia de gripe de 1918 que provocó millones de víctimas en todo el mundo, también se cebó en Bilbao donde enfermó alrededor del 40% de la población con una mortalidad censada de 834 personas entre los meses de octubre y diciembre. Semejante crisis sanitaria obligó al Ayuntamiento a tomar una serie de medidas extraordinarias para combatirla y para ayudar a los ciudadanos, sobre todo a los más desfavorecidos económicamente. Además, la gripe puso a prueba todos los recursos sanitarios, hospitalarios y extra-hospitalarios. En la *Gaceta Médica del Norte*, el órgano oficial de la Academia de Ciencias Médicas y en la que también el Colegio de Médicos de Vizcaya publicaba su Boletín Oficial, se reflejaron algunos aspectos médicos de la pandemia y, en particular, las experiencias clínicas de varios facultativos destacados en su época. Sus descripciones y conclusiones fueron, en algunos detalles, adelantadas a las que se publicaron en la literatura internacional. Este artículo pretende rescatarlas del olvido y rendir homenaje a la profesionalidad y valentía de sus autores.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### GILTZA-HITZAK

1918ko gripea.  
Bilboko Mediku Zientzien  
Akademia.  
Gaceta Médica  
del Norte.  
Pandemiak.  
Entzefalopatiak.  
Entzefalitisa.

### 1918ko gripea edo "pandemia guztien ama" Bilbon, Iparraldeko Gazeta Medikoan islatuta

### Laburpena:

Mundu osoan milioika biktima eragin zituen 1918ko gripe-pandemia Bilbon ere gertatu zen; izan ere, urritik abendura bitartean 834 pertsona hil ziren bertan. Halako osasun-krisi baten ondorioz, Udalak ezohiko neurri batzuk hartu behar izan zituen, aurre egiteko eta herritarrei laguntzeko, batez ere ekonomikoki behartsuenei. Gainera, gripeak osasun, ospitale eta ospitale kanpoko baliabide guztiak probatu zituen. Gaceta Médica del Norte delakoan, Mediku Zientzien Akademiako organo

ofiziala, Bizkaiko Medikuen Elkargoak ere bere Aldizkari Ofiziala argitaratzen zue-na, pandemiaren alderdi mediko batzuk islatu ziren, eta, bereziki, bere garaian na-barmendu ziren hainbat medikuren esperientzia klinikoak. Bere deskribapenak eta ondorioak, zenbait xehetasunetan, nazioarteko literaturan argitaratu zirenak baino aurreratuak izan ziren. Artikulu honek ahanzturatik erreskatatu nahi ditu, eta egi-leen profesionaltasunari eta ausardiari gorazarre egin nahi die.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

## The 1918 flu or the "mother of all pandemics" in Bilbao reflected in the Northern Medical Gazette

### Abstract:

The 1918 flu pandemic, which caused millions of victims around the world, also took hold in Bilbao, where around 40% of the population fell ill with a registered mortality of 834 people between the months of October and December. Such a health crisis forced the City Council to take a series of extraordinary measures to combat it and to help citizens, especially the most economically disadvantaged. In addition, the flu put all health, hospital and extra-hospital resources to the test. In the Gaceta Medica del Norte, the official organ of the Academy of Medical Sciences and in which the College of Physicians of Vizcaya also published its Official Gazette, some medical aspects of the pandemic were reflected and, in particular, the clinical experiences of several prominent physicians in their time. Their descriptions and conclusions were, in some details, ahead of those published in the international literature. This article aims to rescue them from oblivion and pay tribute to the professionalism and courage of their authors.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

### KEYWORDS

1918 complaint.  
Academy of Medical  
Sciences of Bilbao.  
Gaceta Médica  
del Norte  
Pandemics  
Encephalopathies.  
Encephalitis

### Introducción

La pandemia de gripe de 1918 sigue siendo la más mortífera conocida en la historia de la humanidad (se ha calculado que fallecieron hasta 50 millones de personas) y ha recibido el apodo de la "madre de todas las pandemias"<sup>1</sup>, que suena a periodístico, porque parece aludir a su magnitud. Pero, en realidad, este apodo se acuñó para hacer referencia a que el virus Influenza H1N1 que la desencadenó y es el que, con variaciones, ha producido otras tres pandemias gripales a lo largo del siglo XX. La humanidad lleva conviviendo 100 años con ese virus<sup>1,2</sup> y, probablemente, será para largo.

Tanto el virus como la enfermedad, en sus características y distribución, han sido motivo de una infinidad de estudios<sup>1-5</sup>. Sin embargo, aún persisten muchas dudas no resueltas. Cuándo y dónde comenzó la pandemia, si fue el mismo virus o diferentes los que provocaron las ondas sucesivas entre 1918 y 1920, cuál fue el animal reservorio (si lo hubo), la razón última de su gran mortalidad en la segunda ola y, sobre todo, la letalidad excesiva característica en los adultos jóvenes, son algunas de las grandes cuestiones que los expertos no terminan de resolver<sup>1</sup>. No cabe ninguna duda de que las consecuencias no solo sanitarias sino sociales de la pandemia de gripe fueron enormes, aunque algunos autores le adjudican tantas, hasta en el campo político<sup>6</sup>, que otros historiadores ponen en duda<sup>7</sup>.

En lo que se refiere al cuándo y dónde comenzó la pandemia, es posible que hubiera pequeños brotes de gripe durante el año 1917 que no fueron tomados en cuenta, por

ej., entre los soldados británicos<sup>8</sup>. Pero la que ya está bien documentada es la onda epidémica de marzo de 1918 en los campamentos militares en EEUU que fue de donde los soldados llevaron, probablemente, el virus a las trincheras de la Gran Guerra en Europa. Otras hipótesis apuntan a que el viaje se hizo a la inversa y fueran trabajadores chinos quienes trajeron el virus primero a Europa y después a los EEUU.

Sea como fuere, la pandemia se extendió por todo el mundo con un esquema similar<sup>2,6,7</sup>. La primera onda, de marzo-abril y junio-julio de 1918, fue muy rápida, por un elevado índice de transmisibilidad del virus, mientras que el cuadro clínico fue, en general, leve o moderado y la morbi-mortalidad relativamente baja.

La segunda onda, sin embargo, desde septiembre hasta diciembre, se caracterizó por una gran agresividad, con cuadros clínicos muy graves, sobre todo neumonías hemorrágicas y sobreinfecciones bacterianas, con una elevada mortalidad particularmente en adultos jóvenes. A lo largo de 1919-1920 sucedieron, en algunos países, otras pequeñas ondas epidémicas de menor intensidad.

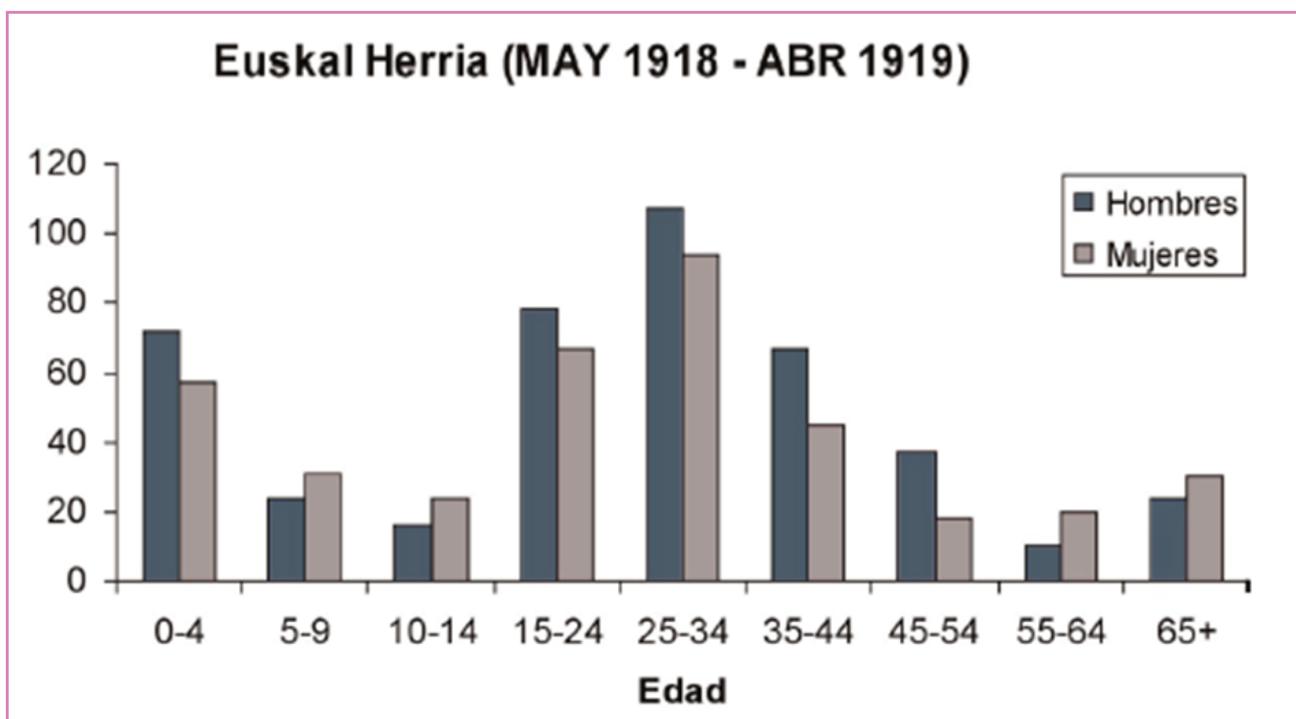
Este esquema también se reprodujo en España y se ha estudiado exhaustivamente en Madrid<sup>9</sup>, en donde tuvo especial repercusión social y política. Precisamente fue por razones políticas que la gravedad de la epidemia tardó en verse reflejada en la prensa general. Cuando ya en el mes de mayo los periódicos de mayor difusión se hicieron eco de la importancia de la primera onda epidémica y, especialmente en septiembre con la gravedad de la segunda,

las autoridades se vieron forzadas a reconocer la realidad y a tomar medidas para combatir la enfermedad. En los países europeos y en EEUU la prensa no reflejó la importancia de la pandemia que estaba ocurriendo entre ellos por estar censurada y oscurecida tras las noticias de la guerra en la primera ola y el final del conflicto armado con el armisticio en la segunda.

Según algunos autores, el eco en la prensa internacional de la epidemia que asolaba España, en donde las noticias ya no estaban censuradas, fue el motivo de que fuera bautizada por los periodistas como “gripe española” o “*spanish influenza*”, adjetivo que no tendría relación, por tanto, con su origen.

La gripe de 1918 ha sido bien estudiada en el País Vasco, especialmente en lo que se refiere a la mortalidad<sup>10,11</sup> (fig. 1).

La primera onda, la de primavera, entró por el sur, traída, entre otros, por los soldados portugueses que iban a la guerra en Francia. Esa onda se agotó en el verano y su gravedad fue relativamente baja. Por el contrario, la segunda ola, la del otoño, entró por el norte desde Francia (se conocen los primeros casos en los pueblos fronterizos de Guipúzcoa y Navarra). Algunos la atribuyeron al regreso de los soldados portugueses y se caracterizó, como en todo el mundo, por su extrema gravedad especialmente en personas jóvenes. En lo que respecta a Bilbao, tanto la morbimortalidad de la pandemia, como su repercusión en la prensa general y las medidas específicas tomadas por el Ayuntamiento, la única institución con competencias sanitarias de la época, han sido muy bien documentadas por Gondra<sup>12</sup> (comunicación personal de datos no publicados).



**Figura 1.** Mortalidad en la pandemia de gripe en Euskal Herria en relación con la edad (tomada de Erkoreka<sup>10</sup>). Se aprecia claramente el gran pico de fallecidos entre adultos jóvenes y los picos menores en niños y personas mayores lo que dibuja un perfil en “W” característico de esta pandemia de gripe. En todas las demás epidemias el perfil es en “U” asimétrica por los picos de niños y ancianos.

La primera onda llegó a Bilbao en mayo y amainó pronto, en julio, causando pocas víctimas. Por el contrario, la segunda onda que llegó en octubre afectó, se calcula, a cuarenta mil de sus algo más de cien mil habitantes. Su característica tendencia a infectar a los jóvenes se evidenció en que de las 1.220 personas que componían la guarnición militar, cayeron enfermas 488, de las que fallecieron 16. El Ayuntamiento de Bilbao tomó una extraordinaria serie de medidas para reducir la extensión de la pandemia y ayudar a las víctimas, tales como reforzar la atención médi-

ca a domicilio; habilitar pabellones para aislar a los enfermos contagiosos; albergues para los indigentes con medidas de aislamiento; organización -mediante contrato- de un amplio equipo de ayuda domiciliaria; estableció un “cordón sanitario” para vigilar la llegada de gente a la villa, aunque tanto el Colegio de Médicos de Vizcaya (CMV) como la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao (ACMB) desaconsejaron esta medida; amplió el servicio de las farmacias y costeó los medicamentos más utilizados a las familias necesitadas entre las que, además, se distribuyeron bonos

canjeables por alimentos, ropas o medicinas; y se activó la puesta en funcionamiento de un servicio nuevo de desinfecciones -si bien su utilidad en aquella pandemia fuera escasa-, lo mismo que el blanqueo de todos los patios vecinales. A pesar de todas esas medidas y del esfuerzo del personal médico y de enfermería, se calcula que en menos de tres meses, entre octubre y diciembre, fallecieron 834 personas por efecto de la gripe.

Todos esos acontecimientos quedaron reflejados en la prensa general. Lo que se pretende en este artículo es analizar un aspecto que no ha sido estudiado previamente: cómo se reflejó la epidemia de gripe de 1918 en la *Gaceta Médica del Norte* (GMN) que era, por entonces, el órgano de expresión de la ACMB y del Boletín Oficial del CMV.

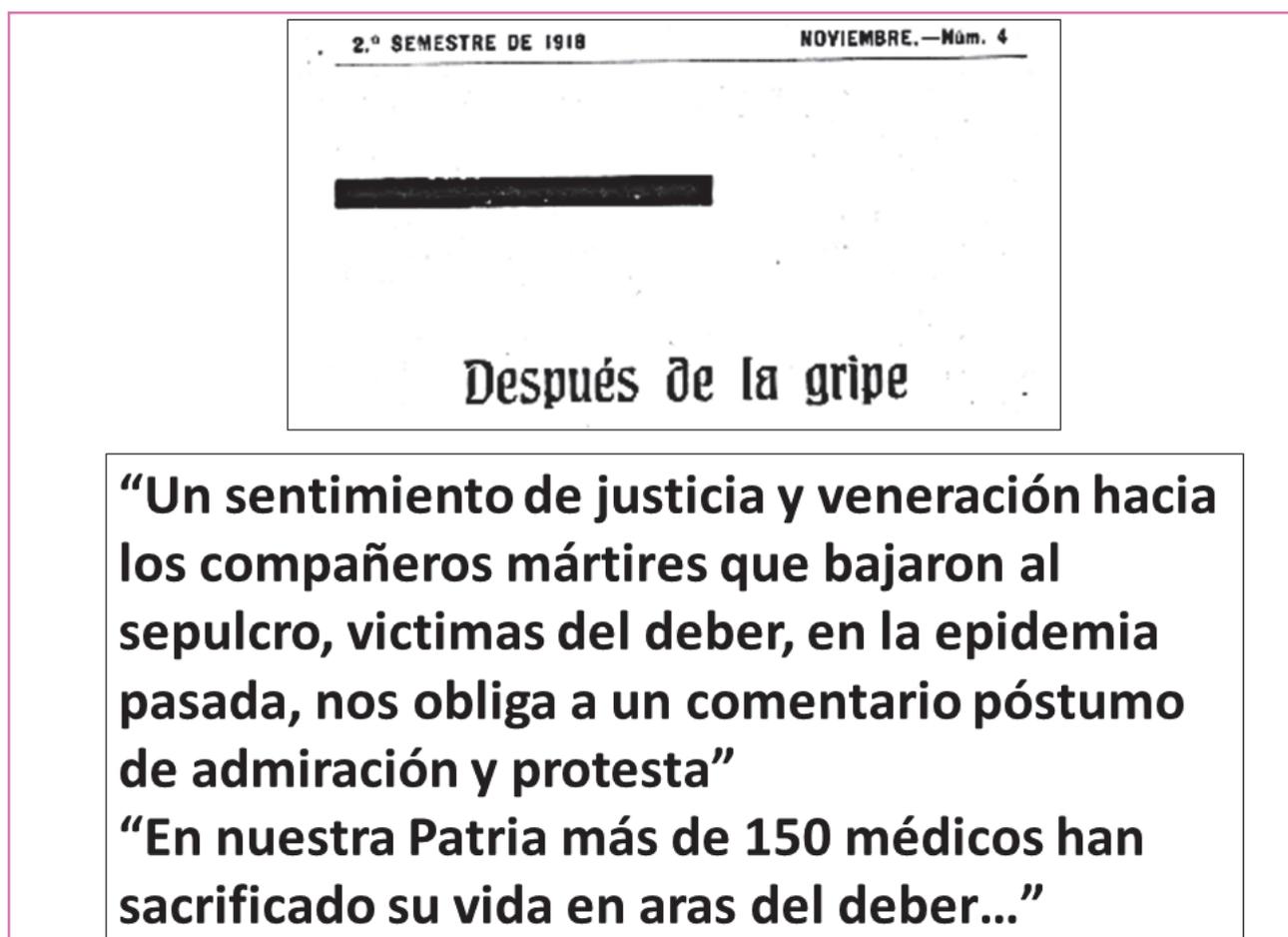
### Material y método

La GMN nació en 1895, unos meses antes que la ACMB de la que fue su órgano de expresión desde el primer número. El CMV se creó en 1917 y eligió a la GMN para

publicar su Boletín Oficial. La ACMB conserva en su biblioteca todos los números originales y una copia digitalizada de la GMN. Para este artículo se han revisado todos los números de los años 1918 y 1919. La información general sobre la pandemia de gripe de 1918 se ha obtenido de los artículos citados en la bibliografía.

### Resultados

En la GMN del año 1918 no hay más que una referencia en el número del mes de noviembre<sup>13</sup> a la gripe, es decir, justo al terminar la segunda onda, procedente de la ACMB y titulada '*Después de la gripe*' (fig. 2). Es un texto anónimo firmado por la Redacción, en el que con el lenguaje un tanto ampuloso, propio de la época, se resalta el heroísmo desinteresado de los médicos en el tratamiento de los pacientes con gripe, pagando el alto precio de 150 muertos en toda España. Lamenta el olvido de la sociedad y de las autoridades hacia ese sacrificio, reclama ayuda para viudas y huérfanos y anuncia la actitud beligerante de la ACMB en la defensa de los derechos de los médicos.



**Figura 2.** Primera alusión a la pandemia en la *Gaceta Médica del Norte*, justo después de terminar la segunda y mortífera onda del otoño 1918.

Ya en 1919 hay referencias a la gripe procedentes tanto del CMV como de la ACMB.

La primera información del CMV es el Acta de la Sesión Ordinaria de la Junta del día 18 de marzo<sup>14</sup>. En ella se da cuenta del escrito que la junta remitió a la Diputación para reclamar que el fallecimiento del doctor Pascual fuese considerado como un contagio en el cumplimiento de sus deberes. Así mismo se informa de otro escrito a la misma Diputación con “las medidas y actos que podrían adoptarse para evitar los daños que originaría la reproducción de la epidemia gripal”. El resumen de esas recomendaciones es el siguiente:

- Es una enfermedad extremadamente contagiosa y de enorme difusibilidad.
- No son útiles el reconocimiento y la desinfección de las habitaciones.
- Promover el lavado de la ropa y secado al aire libre.
- Evitar centros cerrados (contagio a través de partículas y mucosidades del aparato respiratorio).
- En los hospitales mascarillas (varias gasas) y biombos.
- Limpieza de boca, nariz, garganta con líquido desinfectante.
- Lavado frecuente de manos y baño diario.
- No hay fármacos ni sueros eficaces.

En una segunda nota del CMV se da cuenta de sus gestiones para apoyar a los huérfanos de los médicos fallecidos durante la pandemia. Se hace una breve descripción de su cronología y principales manifestaciones. Señala que en la primavera aparecieron numerosos casos de gripe y que, cuando había amortiguado, revivió en la segunda quincena de septiembre con una intensidad mayor y con “una malignidad tan grande que hizo augurar una hecatombe”.

La epidemia se extendió de septiembre a noviembre con focos en Bilbao y la zona minera y “propagación por las dos riberas del Nervión y línea de Ferrocarriles Vascongados... y después a los más extraviados pueblos”. Comenta que, en cuanto se vieron los primeros casos, su gravedad y su carácter sumamente contagioso, se tuvo conciencia de la “empresa insuperable” a la que se enfrentaban.

En lo que respecta a la ACMB, la siguiente alusión a la gripe fue en la sesión del 31 de enero de 1919. Varios de los presentes hicieron comentarios sobre su experiencia. El Dr. López presentó sus estudios de laboratorio.

El Dr. Mendaza sugirió que la epidemia había sido peor en los pequeños pueblos que en las grandes ciudades. También apuntó, acertadamente, que la enfermedad había sido más grave en los jóvenes sanos y que, sorprendentemente, no había sido mortal entre los pacientes con tuberculosis, con la excepción de los más debilitados. Hizo otra aportación interesante: todas las mujeres embarazadas en la maternidad pasaron la gripe sin ninguna defunción. En contra de la opinión del Dr. Mendaza, no hubo acuerdo en si la epidemia había sido más intensa en el ambiente rural o en

el urbano. Varias observaciones sugerían que la ola de primavera (el “soldado”) confirió inmunidad frente a la más grave del otoño.

En la sesión del 14 de febrero de 1919 varios médicos presentaron sus experiencias con casos extraordinarios.

Así, el Dr. Guerricabeitia comentó sobre un niño con gripe que presentó vómitos, signo de Kernig, entró en coma y falleció en 48 horas. Lo que sugiere una encefalopatía o encefalitis.

El Dr. Eguiluz comentó pacientes variados: a) el caso de un hombre que al sexto día desarrolló un estado psicótico con delirio, fuga del domicilio y agresividad que duró mes y medio; b) tres casos de gripe “enterítica” con grandes diarreas, de los que dos fallecieron; y c) un paciente con endocarditis, embolia cerebral y coma que también falleció.

Por último, el Dr. Álvarez presentó tres casos de interés neurológico que cursaron con corea posgripal y curaron sin secuelas.

Además de estas aportaciones espontáneas en las sesiones ordinarias, la ACMB organizó una serie de sesiones sucesivas, en las que varios académicos hicieron aportaciones amplias de su experiencia con la gripe, sea desde la clínica médica, desde las complicaciones quirúrgicas o desde la pediatría.

El Dr. Díaz Emparanza<sup>15</sup> (fig. 3) disertó sobre su experiencia con la gripe sin pretender dar una conferencia magistral. Insistió desde el primer párrafo en que lo que ha vivido es una “epidemia de gripe en la que abundaron las complicaciones broncopulmonares de carácter séptico” una observación clínica ciertamente atinada.

La mayoría de los casos cursaron con un síndrome de gripe clásica y benigna, especialmente los que observó en su consulta privada. Por un sesgo de selección básico, los casos más graves ingresaron en el hospital, algunos ya en estado agónico. Revisó las historias de 290 pacientes hospitalarios distinguiendo varios grupos, el de la gripe sencilla, la forma abdominal (diarreica), la forma neurológica (de la que carece de experiencia) y el grupo con manifestaciones pulmonares.

Dentro de estas distingue tres formas, la neumónica, la bronconeumónica (la más séptica de todas) y la congestiva. Pero admite que los límites no son netos y que se observaban formas de paso o mixtas. La variante más grave evolucionaba al principio como una gripe simple, agravación al tercer día, empeoramiento grave en el 4.<sup>o</sup>-5.<sup>o</sup> día con fiebre alta, dolor de costado, esputo sanguinolento, estertores/congestión pulmonar y elevada mortalidad. También insistió en otras complicaciones supuradas como otitis o parotiditis.

En el mismo ciclo de conferencias, el Dr. San Sebastián<sup>16</sup> presentó la suya dedicada a las complicaciones sépticas susceptibles de tratamiento quirúrgico, entre las que destacó las pleuresías y parotiditis (las más frecuentes). Todas las parotiditis cursaban con parálisis facial y el desbridamiento debía ser especialmente cuidadoso, precisamente para liberar el nervio sin dañarlo y permitir recuperar la parálisis, lo que ocu-

**CONSIDERACIONES CLÍNICAS  
SOBRE LA EPIDEMIA DE GRIPE  
PASADA**  
 (Comunicación a la Academia de Ciencias  
Médicas, por el Dr. DÍAZ EMPARANZA)

**SEÑORES:**

- Ha querido el señor Presidente, que se abra un debate sobre las observaciones hechas en la epidemia pasada, y he sido designado para comenzar en esta sesión, dando cuenta de lo que en mi clínica he podido observar, encargo que acepto muy gustoso, aunque temiendo que no he de cumplirlo como yo desearía pues hay que tener en cuenta que, como todos recordaréis, fueron aquellos días de agobio profesional, días de trabajo intenso y de impresiones repetidas que no dejaban lugar a la observación tranquila y serena; por esto, estas notas han de pecar de incompletas.

Mi objeto no es hacer una conferencia sobre la gripe, sino sencillamente dar cuenta de las observaciones y notas clínicas que he podido recoger y que estos días he revisado, haciendo algunos comentarios sobre las mismas, principalmente sobre el carácter séptico que en muchos casos pude apreciar.

**Figura 3.** Comunicación del Dr. Díaz Emparanza sobre su experiencia en la gripe en la que destacó, acertadamente, la importancia de sus complicaciones sépticas.

rrió en todos sus casos. El Dr. Díaz Emparanza sugirió que las parotiditis pudieran ser por extensión local de infecciones dentarias, pero el Dr. San Sebastián consideró, seguramente de manera acertada, que eran por transmisión hematógena. Además, se refirió a artritis y abscesos diversos.

El Dr. Laguna<sup>17</sup> relató su experiencia de la gripe en los niños. Sobre un total de 69 pacientes, 42 fueron de gripe simple y 27 de gripe complicada con lesiones pulmonares, de los que fallecieron 13 (48%) un porcentaje aterrador.

Cita los casos con clínica neurológica o digestiva pero no les da relevancia en la edad infantil. Distingue con un gran virtuosismo semiológico la neumonía de la bronconeumonía y pone especial énfasis en la pleu-

ritis, todas ellas debidas a una sobre-infección por neumococo o por haemophilus. La pleuritis puede pasar desapercibida y se debe estar alerta "porque está esperando a que la descubran".

El Dr. Eguiluz ya comentó en otro momento, a propósito de la frecuencia y gravedad de la pleuritis, que él pasaba la visita "con el trocar en la mano".

Finalmente, en la sesión del 7 de marzo de 1919 y después de la conferencia del Dr. San Sebastián, se produjo la intervención de varios académicos que relataron sus experiencias.

El Dr. López Abadía, especialista ORL, aportó sus casos de oto-antritis, parotiditis, pleuresías y pericarditis. En todos ellos se encontraron neumococos, a veces con otros gérmenes como estreptococos, estafilococos

y bacilo de Pfeiffer. Relató dos experiencias letales. Una, la de un paciente con parotiditis que se complicó con una arteritis de la carótida externa extendida a la arteria meníngea media con hemorragia intracraneal secundaria. La otra, la de una joven a la que anestesiaron con cloroformo para un drenaje pleural y sufrió un síncope mortal, lo que no les ocurrió en ningún otro caso de los operados con anestesia local.

### Comentarios

No cabe duda de que la pandemia de gripe de 1918 ha sido una de las más grandes hecatombes sufridas por la humanidad en los tiempos históricos. España y más en concreto el País Vasco y Bilbao no se libraron de sus efectos mortales.

Se calcula que en la onda del otoño se infectaron en la capital de Vizcaya unas cuarenta mil personas y fallecieron 834 entre octubre y diciembre. Unas cifras terribles para una ciudad de algo más de 100.000 habitantes.

Esta catástrofe se reflejó en la prensa ordinaria y ha sido motivo de otros artículos<sup>12</sup>. En este trabajo se pretende sacar a la luz los testimonios de los médicos que la vivieron directamente tal y como la reflejaron en la GMN que era el órgano de expresión de la ACMB y del CMV.

Al revisar los ejemplares de la GMB de aquella época, lo primero que llama la atención es que ninguna de esas dos instituciones hiciera recomendación alguna de previsión de la pandemia después de la primera onda de primavera, sobre la que no hay ninguna referencia en la GMN.

Se diría que su brevedad y escasa gravedad no preocupó mucho ni a los médicos ni a las autoridades civiles. Así que la segunda y terrible onda del otoño debió de coger desprevenidos a todos. La primera referencia a una recomendación de medidas preventivas, propuesta por el CMV para evitar la reproducción de la epidemia gripal, es del 18 de marzo de 1919<sup>14</sup>, después de la dura lección aprendida en el otoño anterior.

Las aportaciones que los médicos bilbaínos hicieron en las diferentes sesiones de la ACMB reflejaron dos elementos fundamentales de la historia natural de la gripe de 1918, que luego han sido señalados en la literatura internacional.

Se puede resumir diciendo que, durante los primeros días de la primera fase, el cuadro clínico era variable con manifestaciones clásicas de la gripe en la mayoría, con algunos síndromes enteríticos dominados por las diarreas, casos infrecuentes de manifestaciones neurológicas y otros de neumonía que podía adquirir carácter congestivo y hemorrágico muy grave.

En una segunda fase, muchos pacientes tenían complicaciones sépticas, pulmonares o en otras localizaciones (parotiditis, oto-antritis, pericarditis, artritis, abscesos diversos, endocarditis y sobre todo pleuresías). Una parte importante de la gravedad de la gripe de 1918 se atribuye a la gran patogeneidad in-

trínseca del virus, especialmente entre los jóvenes, y cuyas bases genéticas se empiezan a conocer, al menos en parte<sup>20</sup>. Pero otro gran segmento de la mortalidad de aquella gripe se debió a esas complicaciones sépticas, que ya resaltó el Dr. Diaz Emparanza<sup>15</sup>, relacionadas, sobre todo, con infecciones por neumococos y en menor medida estreptococos, estafilococos o hemophilus<sup>4,18,19</sup>. Comparativamente con otras epidemias de gripe, las dos características principales de la de 1918, y cuyas causas no son bien conocidas, fueron la elevada mortalidad entre los jóvenes<sup>10</sup> (fig. 1) y la importancia de las complicaciones sépticas<sup>15,16</sup>. Ambas podrían estar en relación con la respuesta inmune.

Otro aspecto interesante de la gripe, en general, son sus variadas manifestaciones neurológicas<sup>21,22</sup> que se resumen en la tabla I. Es de destacar que los dos autores que presentaron una casuística más amplia en la GMN,<sup>15,17</sup> tanto en adultos como en niños, sobre la epidemia de 1918 en Bilbao, no aportaron ninguna experiencia de cuadros clínicos neurológicos. Esto es más sorprendente en el caso de los niños<sup>17</sup> puesto que en algunas series<sup>23</sup>, las manifestaciones neurológicas en las infecciones por virus influenza A, en forma de encefalopatía o de encefalitis, alcanzaron al 13,1% de los niños ingresados en un hospital terciario.

Las únicas alusiones a manifestaciones neurológicas en la experiencia bilbaína se hicieron en comentarios orales en la sesión de la ACMB de 14 de febrero de 1919. Así, el Dr. Guerricabeitia comentó sobre un niño con gripe que presentó vómitos, signo de Kernig, entró en coma y falleció en 48 horas. Esto sugiere una encefalopatía o encefalitis, llamando la atención que fuera un caso único.

El Dr. Eguiluz comentó el caso de un hombre que al sexto día desarrolló un estado psicótico con delirio, fuga del domicilio y agresividad que duró mes y medio, y un paciente con endocarditis, embolia cerebral y coma que también falleció.

Por último el Dr. Alvarez comentó sobre su observación de tres casos de corea post-gripal que curaron sin secuelas. Esta aportación es interesante pues no se citan casos similares en la bibliografía consultada. A falta de más datos no se puede concluir que la corea fuera debida a una encefalitis o encefalopatía localizada en los ganglios basales por el propio virus, o bien fuera una corea tipo Sydenhan secundaria a las frecuentes sobreinfecciones estreptocócicas.

En resumen, la pandemia de gripe de 1918 siguió en el País Vasco y en concreto en Bilbao, unas líneas epidemiológicas similares a las del resto del mundo. La mortalidad fue muy elevada en la segunda onda entre octubre y diciembre.

En la GMN los médicos bilbaínos reflejaron fielmente las características de la enfermedad, en particular sus complicaciones sépticas, así como su experiencia asistencial. Demostraron poseer una alta competencia clínica y una abnegada profesionalidad. Nos dejaron lecciones clínicas y de ética imperecederas.

**Tabla I**  
**Síndromes neurológicos por virus influenza A**

---

1. Encefalopatía aguda
Fase inicial
LCR normal
Viremia (afectación otros órganos, especialmente pulmón)
Autopsia: cerebro congestivo, escasas lesiones histológicas (¿inflamación/rotura BHH/citocinas?)
2. Encefalomiелitis posinfecciosa (inmunomediada)
Intervalo 2-3 semanas
LCR y lesiones inflamatorias (encefalitis peri-venosa)
Recuperación en la mayoría
3. Encefalitis subaguda
Muy rara, pocos casos
Lesiones focales sustancia gris >20 días
Evolución regresiva
4. Encefalopatía necrotizante aguda

---

#### **Bibliografía**

- Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006;12:15-22.
- Nickol ME, Kindrachuk J. A year of terror and a century of reflection: perspectives of the great influenza pandemic of 1918-1919. *BMC Infect Dis* 2019;19:117-127.
- Potter CW. A history of influenza. *J Appl Microbiol.* 2001;91:572-579.
- Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis.* 2007;195:1018-1028.
- Short KR, Kedzierska K, van de Sandt CE. Back to the future: lessons learned from the 1918 influenza pandemic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:343.
- Spinney L. *Pale rider: the Spanish flu of 1918 and how it changed the world.* Londres, Jonathan Cape, 2017.
- Honigsbaum M. The art of medicine. Spanish influenza redux: revisiting the mother of all pandemics. *Lancet* 2018;391:2492-2495.
- Oxford JS, Gill D. A possible European origin of the Spanish influenza and the first attempts to reduce mortality to combat superinfecting bacteria: an opinion from a virologist and a military historian. *Human Vacc Inmuno* 2019;15:2009-2012.
- Porrás Gallo MI. Una ciudad en crisis: la epidemia de gripe de 1918-19 en Madrid. Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. 1994. Accesible en: <https://eprints.ucm.es/2765/1/T19405.pdf>
- Erkoreka A. La pandemia de gripe española en el País Vasco (1918-1919). Bilbao, BASTER, 2006.
- Erkoreka A. The Spanish influenza pandemic in occidental Europe (1918-1920) and victim age. *Influenza and Other Respiratory Viruses,* 2010;4:81-89.
- Gondra J. "Lady Spanish". La epidemia de gripe del año 1918. Bilbao, 2004, marzo, p.38.
- Anónimo (La Redacción). Después de la gripe. *Gaceta Med Norte* 1918;XXIV:95-98.
- Anónimo (Junta del Colegio Médico). Boletín del Colegio Oficial de Médicos de Vizcaya. Año 1, N° 4.
- Díaz Empananza C. Consideraciones clínicas sobre la epidemia de gripe pasada. *Gaceta Med Norte* 1919;XXV:83-90, 114-130.
- San Sebastián V. Complicaciones quirúrgicas de la gripe. *Gaceta Med Norte* 1919;XXV:77-82.
- Laguna. La gripe en los niños. Pnevmonías, broncopnevmonías y pleuresías gripales. *Gaceta Med Norte* 1919;XXV:99-113.
- Sheng ZM, Chertow DS, Ambroggio X, McCall S, Przygodzki RM, Cunningham RE, Maximova OA et al. Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:16416-21.
- Rudd JM, Ashar HK, Chow VT, Teluguakula N. Lethal Synergism between Influenza and Streptococcus pneumoniae. *J Inf Secur Pulm Dis.* 2016;2(2). <http://dx.doi.org/10.16966/2470-3176.114>.

20. He C-Q, He M, Wang H-M, Ding N-Z. The matrix segment of the “Spanish flu” virus originated from intragenic recombination between avian and human influenza A viruses. *Transbound Emerg Dis.* 2019;66:2188–2195.
21. Hayase Y, Tobita K. Influenza virus and neurological diseases. *Psychiat Clin Neurosci* 1997;51:181-184.
22. Davis LE, Koster F, Cawthon A. Neurologic aspects of influenza viruses. *Hand Clin Neurol* 2014;123 (3rd series):619-645.
23. Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, Trapani S, Galli L. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017–2019. *BMC Infect Dis* 2019;19:1011-1021.

# REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):201-213



## Cáncer de mama en la era genómica: ¿sirve de algo la detección precoz?

López-Ruiz José-Antonio <sup>a, b</sup>

(a) Grupo Radiológico Preteimagen. Área de diagnóstico e intervencionismo de Mama. Bilbao, España

(b) Sociedad Vasca de Patología Mamaria y Cáncer Ginecológico. Presidente. Bilbao, España

Recibido el 16 de septiembre de 2020; aceptado el 4 de marzo de 2021

### Resumen:

**Objetivos:** realizar una evaluación crítica sobre el papel actual de la detección precoz y la aportación de los métodos radiológicos en la misma.

**Métodos:** revisión bibliográfica que pretende abordar los siguientes aspectos: a) influencia de los paradigmas de Halsted y Fisher en la importancia y estrategia de la detección precoz; b) aportación y limitaciones de los diversos métodos radiológicos; c) impacto de la mamografía de cribado en la reducción de la mortalidad del cáncer de mama; c) importancia de una estrategia radiológica personalizada para la detección precoz.

**Resultados:** el 68% de los tumores detectados en cribado muestran un perfil génico de bajo riesgo (54% "ultra bajo"), que alcanza un 81% (63% "ultra bajo") en la ronda prevalente. La reducción de la tasa de mortalidad entre mujeres que participan asiduamente en los programas de cribado oscila entre el 12% y 65%, en función de los grupos de edad que participan y de la metodología aplicada. La sensibilidad promedio de la mamografía es del 79,9%, aunque se reduce hasta el 50% en patrones mamográficos "densos". Especialmente en mamas de tipo "denso", la adición de ecografía mamaria y resonancia magnética permite un incremento de las tasas de detección de hasta 4,4/1.000 y 28,6/1.000, respectivamente, aunque a costa de aumentar las tasas de falsos positivos.

**Conclusiones:** ante cualquiera de los paradigmas considerados, la detección radiológica precoz ofrece ventajas de cara a la supervivencia y la mortalidad. Para evitar falsas expectativas, resulta muy importante que la paciente asuma que la detección precoz no supone necesariamente buen pronóstico. La reducción de las tasas de mortalidad se fundamenta en la mejora de la detección precoz (gracias, sobre todo, a estrategias personalizadas, así como en los avances en la evaluación predictiva/pronóstica y en las mejoras terapéuticas).

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama.  
Imagen mamaria.  
Diagnóstico precoz.

## GILTZA-HITZAK

Bular minbizia.  
Bularreko Erradiologia.  
Detekzio goiztiarra.

### Bularreko minbizia era genomikoan: Baliorik al du detekzio goiztiarra?

#### Laburpena:

**Helburuak:** egungo detekzio goiztiarraren eta metodo erradiologikoen horren gaineko eraginaren ebaluazio kritikoa burutzea.

**Metodoak:** hurrengo gaiet buruzko azterketa bibliografikoa: a) Halsted eta Fisher-en paradigmaren influentzia detekzio goiztiarraren estrategian; b) metodo erradiologiko ezberdinen mugak eta ekarpenak; c) bular minbiziaren hilkortasunaren gaineko baheketa-mamografiaren eragina eta d) pazientearen neurria sortutako estrategia erradiologikoaren garrantzia detekzio goiztiarran.

**Emaitzak:** baheketa aurkitutako tumoreen 68%ak arrisku txikiko profil genetikoa dauka (54%ak arrisku "ultraxikia" izanda), txanda prebalentean 81%ra ailegaten (63% talde "ultraxikian"). Eskuarki baheketa prosezuan parte hartzen duten emakumeen heriotza-tasaren jaitsiera 12-65%a da, ezarritako metodologiaren eta adin-taldearen arabera. Mamografiaren batez besteko sentsibilitatea 79,9%koa da, 50%a murrizten eredu mamografiko trinkoan. Azken eredu honetan batez ere, ekografiaren eta erresonantzia magnetikoaren eransketak aurkikuntza-tasaren igoera lor dezake, (4,4/1000-raino eta 28,6/1000-raino hurrenez hurren), positibo faltsuak igotzearen kontura.

**Ondorioak:** detekzio erradiologiko goiztiarrak bizirautearekiko eta heriotza-tasarekiko abantailak dakartza, edozein izanda paradigma kontsideratua. Itxaropen faltsuak saihesteko, oso garrantzitsua da pazienteak barneratzea detekzio goiztiarra ez dela pronostiko arinaren sinonimoa. Heriotza-tasaren txikitzea detekzio goiztiarraren hobekuntzan (batez ere estrategia egokitupei esker) eta ebaluaketa prediktibo/ pronostikoen aurrerapenean oinarritzen da.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

## KEYWORDS

Breast Neoplasms.  
Breast Imaging.  
Early diagnosis.

### Breast Cancer in the Genomic Age: Does Early Detection Help?

#### Abstract:

**Objectives:** to carry out a critical evaluation about the current role of early detection and the contribution of radiological methods to it.

**Methods:** bibliographic review that aims to address the following aspects: a) Influence of the Halsted and Fisher paradigms on the importance and strategy of early detection; b) Contribution and limitations of the various radiological methods; c) Impact of screening mammography in reducing breast cancer mortality; c) Importance of a personalized radiological strategy for early detection.

**Results:** 68% of the tumors detected in screening show a low risk gene profile (54% "ultra low"), which reaches 81% (63% "ultra low") in the prevalent round. The reduction in the mortality rate among women who participate regularly in screening programs ranges between 12% and 65%, depending on the age groups that participate and the methodology applied. The average sensitivity of mammography is 79.9%, although it is reduced to 50% in "dense" mammography patterns. Especially in "dense" type breasts, the addition of breast ultrasound and magnetic resonance imaging allows an increase in detection rates of up to 4.4 / 1,000 and 28.6 / 1,000, respectively, although at the cost of increasing the rates of False Positive.

**Conclusions:** given any of the paradigms considered, early radiological detection offers clear advantages in terms of survival and mortality. In order to avoid false expectations, it is very important for the patient to assume that early detection does not necessarily imply a good prognosis. The reduction in mortality rates is based on improved early detection (mainly thanks to personalized strategies, as well as advances in predictive / prognostic evaluation and therapeutic improvements.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

## Introducción

Es opinión casi generalizada que la detección precoz resulta fundamental para hacer frente al cáncer de mama y que el mejor método para ello es la realización periódica de mamografías, que contribuyen a la reducción de las tasas de mortalidad entre las mujeres que se las realizan periódicamente, básicamente mujeres de 40-74 años<sup>1</sup>. Sin embargo, nunca han faltado voces críticas<sup>2</sup> que cuestionan tales aspectos beneficiosos de las mamografías y el impacto positivo de la detección precoz en la supervivencia de las pacientes y en la reducción de la mortalidad. Voces progresivamente amplificadas gracias al asentamiento del Paradigma de Fisher<sup>3,4,5</sup>, que postula que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde su inicio y, por lo tanto, la detección precoz de pequeños tumores, sin afectación ganglionar axilar (objetivo perseguido con arreglo al paradigma de Halsted), no tendría la gran importancia que se le viene atribuyendo, de cara al pronóstico de las pacientes.

Por otro lado, la sensibilidad variable del test mamográfico (del orden de un 80% como promedio<sup>6</sup>) y, por lo tanto, los Falsos Negativos (FN) de las mamografías, alimentan la creencia de que los resultados obtenidos con la detección precoz no responden a las expectativas de algunos médicos y pacientes, entre otras razones por el desconocimiento de las limitaciones de la mamografía, método que sin embargo viene siendo la piedra radiológica angular de la detección precoz.

Pero entre los colegas radiólogos especializados eran ya conocidas las limitaciones de la mamografía (MRx), por lo que muchos autores propusieron, especialmente en mujeres con factores de riesgo (entre los cuales figura la elevada densidad radiológica<sup>7</sup>), la realización complementaria de otros procedimientos tales como Tomosíntesis (TMRx)<sup>8,9</sup>, Ecografía (US)<sup>8,10,11,12</sup> o Resonancia Magnética Mamaria (RMM)<sup>9,13</sup>, con resultados en general satisfactorios, con incremento de las tasas de detección de tumores aunque a costa de incrementar la tasa de Falsos Positivos (FP). Con objeto de encontrar el mejor balance coste/eficacia, algunos<sup>14</sup> opinan que la clave es diseñar estrategias personalizadas de detección precoz mediante diversas técnicas radiológicas (no sólo MRx), y que tanto médicos prescriptores como pacientes sean conscientes de las limitaciones diagnósticas y efectos adversos de cada técnica. De este modo, aumenta la tasa de detección de tumores aunque a expensas de un mayor gasto sanitario.

El paulatino cambio de paradigma (Fisher vs. Halsted) y el asentamiento de la era genómica invitan a reflexionar, nuevamente aunque desde otro punto de vista, acerca de la vigencia de la detección precoz como herramienta clave para reducir las tasas de mortalidad del cáncer de mama. Y la presente revisión pretende arrojar algo de luz al respecto.

## El cambio de paradigma: de Halsted a Fisher

El 8 de Mayo de 1907, ante la Asociación Americana de Cirugía<sup>5</sup>, el célebre cirujano norteamericano, William Stewart Halsted (1852-1922), explicó la teoría (que pronto se convirtió en paradigma) del crecimiento y diseminación del cáncer de mama. W.S. Halsted fue uno de los médicos norteamericanos que durante el siglo XIX viajaron a Eu-

ropa para adquirir conocimientos y formación<sup>5</sup>. Ello probablemente propició su conocimiento de los trabajos del polifacético médico alemán Rudolf Virchow (1821-1902), en concreto de los tres principios de la patología celular, el primero de los cuales (principio de la localización) rezaba: "No hay enfermedades generales, todo proceso morboso se halla anatómicamente localizado"<sup>15</sup>.

En base a tal principio, W.S. Halsted concibió una estrategia quirúrgica para el tratamiento del cáncer de mama basada en el concepto de "escalonamiento", según el cual la afectación ganglionar axilar ocurre a partir de cierto tamaño tumoral mamario y la diseminación metastásica (principal causa de muerte en las pacientes<sup>3</sup>) ocurre una vez hayan sido invadidos los ganglios axilares. De este modo, el conocido como "Paradigma de Halsted" (basado en el Principio de Virchow) ha condicionado el tratamiento local y sistémico del cáncer de mama hasta nuestros días.

Y el sistema TNM<sup>16</sup> (cuya primera edición vio la luz en 1977), basado en el paradigma de Halsted, ha constituido la base principal en la que se sustentaba la estrategia de la detección precoz, la planificación quirúrgica y la evaluación pronóstica. Parece sencillo comprender que, si se detecta un cáncer de mama de pequeño tamaño, sin afectación ganglionar axilar, y por lo tanto sin afectación metastásica, es segura la curación del paciente. Y este mensaje se ha venido repitiendo continuamente desde hace décadas, impactando claramente en la conciencia ciudadana y condicionando el abordaje diagnóstico/terapéutico.

Sin embargo, la evidencia de que casi un tercio de pacientes con tumores "N0" (sin afectación ganglionar) desarrollaba enfermedad metastásica y de que un tercio de pacientes con afectación ganglionar permanecía libre de enfermedad sistémica al menos diez años tras la terapia local<sup>3</sup>, invitó a cuestionar la validez del paradigma halstediano, la validez pronóstica del sistema TNM y, por lo tanto, el papel "curativo" de la detección precoz.

Desde 1960 y durante la década de los 70, tuvieron lugar diversas observaciones clínicas y de laboratorio, en especial el Ensayo Randomizado NSABP ("National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project", B-04), después de que el cirujano norteamericano Bernard Fisher y su hermano, el patólogo Edwin R. Fisher, iniciaran un extenso estudio acerca de las metástasis del cáncer de mama que desembocaron a formular la teoría, que abanderó B. Fisher (1918-2019), de que el cáncer de mama es en realidad una enfermedad sistémica desde el principio, y de que existe la probabilidad de diseminación de células tumorales (por lo tanto, probabilidad de metástasis) incluso antes del diagnóstico clínico/radiológico del tumor primario<sup>5</sup>.

De este modo, el denominado paradigma de Fisher parecía explicar mejor el comportamiento biológico tumoral en algunos casos. Y no solo eso, también permitió cuestionar la utilidad de los procedimientos quirúrgicos locales radicales para el control sistémico de la enfermedad.

Y es que, como se viene demostrando durante los últimos años, el cáncer de mama es en realidad una enfermedad heterogénea y los tradicionales marcadores pronósticos (basados en el sistema TNM) tan sólo son capaces de estimar atinadamente el pronóstico en aproximada-

mente un 30% de pacientes. Para identificar el 70% restante se necesitan nuevos biomarcadores<sup>3</sup>.

En el año 2000, Perou C.M. et al.<sup>17</sup>, conscientes de que el cáncer de mama era una enfermedad heterogénea cuyo curso clínico era difícil de predecir/pronosticar con los biomarcadores disponibles hasta la fecha, dieron a conocer diversos subtipos moleculares de tumores con variable comportamiento biológico y diferentes implicaciones predictivas/pronósticas, independientes del sistema TNM.

Si bien la primera descripción hacía referencia a cinco subtipos, la práctica posterior ha consolidado sólo cuatro: LUMINAL A, LUMINAL B, HER2 y BASAL (TRIPLE NEGATIVO). Tales subtipos se obtienen de manera subrogada, a partir de diversas determinaciones inmunohistoquímicas: receptores de estrógeno y de progesterona, oncogén HER2 y el factor de proliferación celular Ki67.

La descripción de los subtipos moleculares subrogados supuso un notable avance hacia un mejor conocimiento biológico tumoral. El problema es que algunas determinaciones inmunohistoquímicas (como Ki67, sobre todo) suelen ser fundamentalmente cualitativas, pueden ser "subjetivas"<sup>18,19</sup>, y el punto de corte que diferencia un tumor de comportamiento biológico poco agresivo de otro más agresivo, que requiere una terapia sistémica en consonancia (LUMINAL A vs LUMINAL B, por ejemplo) no parece totalmente consensuado (¿14%?, ¿20%?)<sup>19,20</sup>.

Como consecuencia, la evaluación clínica del riesgo de enfermedad metastásica, incluso basada en los subtipos moleculares subrogados, puede resultar errónea en diversas situaciones. Era necesario avanzar más y mejor para conocer de manera más fiable el comportamiento biológico del tumor (en especial el riesgo de desarrollar enfermedad metastásica), por lo que pronto aparecieron en escena las determinaciones de material genético tumoral (a partir del ADN/ARN, principalmente) mediante diversas técnicas, fundamentalmente PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y "microarrays"<sup>3,21</sup>.

En este sentido, en el año 2002 van de Vijver M. J., et al.<sup>22</sup> dieron a conocer el primer estudio de validación clínica de una conocida y pionera plataforma de expresión génica (la denominada por algunos, firma holandesa de 70 genes), como método para evaluar el comportamiento biológico tumoral, que confirmó su importancia práctica años después, tras la realización y posterior análisis de uno de los proyectos prospectivos de referencia obligada (MINDACT).

Entre las conclusiones del proyecto MINDACT<sup>23</sup>, figuraba el dato de que la clásica evaluación clínica del riesgo de enfermedad metastásica (basada en parámetros histopatológicos, inmunohistoquímicos y subtipos moleculares subrogados) sobrestimaba el riesgo de enfermedad metastásica en más del 46% de los pacientes, y lo subestimaba en el 17,74%, con el consiguiente riesgo de sobretratamiento e infratratamiento sistémico quimioterápico, respectivamente.

En la actualidad, se encuentran disponibles diversas plataformas comerciales que permiten evaluar, con eficacia variable, el comportamiento biológico tumoral, aunque en general con mayor precisión que los clásicos parámetros clínicos<sup>3</sup>.

Podría concluirse que, en la actualidad, el sistema TNM sigue siendo útil para la planificación terapéutica local/regional, pero la planificación de la terapia sistémica debería fundamentarse, principalmente, en la información suministrada por una plataforma de expresión génica eficaz, incluso en pacientes con afectación ganglionar axilar (fenómeno no siempre de significado infausto), como contempla la firma holandesa de 70 genes. De hecho, la última edición (8ª) del sistema TNM<sup>16</sup> (en la que, por cierto, han desaparecido de la portada las siglas TNM), recoge la aportación predictiva y pronóstica aportada por las plataformas de expresión génica.

### **Aportación de la mamografía a la detección precoz y a la reducción de las tasas de mortalidad**

A principios de la década de 1960 (en plena vigencia del paradigma de Halsted), el cáncer de mama había llegado a sensibilizar notablemente a la sociedad norteamericana y europea (especialmente en los países nórdicos)<sup>24</sup>. Tengamos en cuenta que hacia 1945 el cáncer era ya la segunda causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares. Por aquél entonces, diversas organizaciones y sociedades médicas, como la "American Cancer Society" (ACS) comenzaron a resaltar la importancia de realizar una detección precoz (del cáncer en general) como necesaria para la curación, lo cual causó una predisposición positiva entre la sociedad norteamericana<sup>24</sup>.

Llegados a este punto, el interés se dirigió a una técnica hasta entonces postergada, la mamografía (MRx), cuyas primeras imágenes, sobre especímenes quirúrgicos/patológicos, fueron divulgadas por el cirujano alemán A. Salomon (1883-1976), allá por 1913 (¡los rayos-X se descubrieron en 1895!), mediante la publicación '*Beitrag zur pathologie und klinik der mammakarzinome*' (Contribución a la patología y clínica del cáncer de mama). No se conocen datos bibliográficos adicionales con respecto a la mamografía hasta 1927<sup>24,25</sup>.

Entre 1930 y 1950 se produjeron mejoras en la técnica mamográfica a través de S. L. Warren (Nueva York), J. Gershon-Cohen (Filadelfia) y R. Leborgne (Uruguay), si bien no fue hasta los últimos años de la década de 1950 cuando se obtuvieron importantes mejoras técnicas gracias al radiólogo R.E. Egan (Houston)<sup>24,25</sup>. Entre 1956 y 1959, R. E. Egan y sus colegas del M. D. Anderson Cancer Hospital obtuvieron imágenes de 1.000 mujeres con diversa patología mamaria (aunque sin síntomas clínicos de cáncer de mama), entre las que se encontraron 345 tumores confirmados quirúrgicamente. De ellos, la mamografía identificó 283, 19 correspondientes a mujeres totalmente asintomáticas<sup>24</sup>.

La técnica de Egan fue el pilar en el que se sustentaron las sucesivas mejoras tecnológicas que desembocaron en la fabricación, en Europa (Estrasburgo, Charles M. Gros, 1965), del primer equipo radiológico específico (¡hasta entonces se utilizaban equipos radiológicos convencionales!) para la realización de mamografías<sup>25</sup>. Ello permitió la obtención de imágenes mamográficas de calidad nunca vista hasta entonces por lo que, una vez disponibles los equipos específicos capaces de obtener imágenes de calidad adecuada, se planteó abiertamente la posibilidad de

poner en marcha campañas de detección precoz mediante mamografía.

En 1971 se publicaron los resultados de uno de los primeros programas de cribado, el 'Health Insurance Plan of Greater New York' (HIP), promovido por el radiólogo Phillip Strax. El programa se había iniciado en 1963, con la randomización de 62.000 mujeres de entre 40 y 64 años de edad, mediante exploración clínica y mamografía anuales, durante cuatro años. Uno de los resultados más reseñables consistió en la reducción de la tasa de mortalidad del 30-40% entre las mujeres participantes, en relación al grupo de control<sup>24</sup>.

A continuación, se pusieron en marcha otros proyectos, como el "Breast Cancer Detection Demonstration Project" (BCDDP) en 1973, promovido por la "American Cancer Society" (ACS) y el "National Cancer Institute" (NCI), en el que participaron 270.000 mujeres de 35-74 años, y que estuvo sujeto a varios incidentes y cambios metodológicos, amén de diversas críticas mediáticas. El BCDDP finalizó en 1980 con resultados discutidos entre diversas sociedades científicas<sup>24</sup>, inaugurando un debate sobre el papel de la mamografía que perdura hasta nuestros días, probablemente no exento de diversos y contrapuestos intereses<sup>26</sup>. Uno de los

hitos principales, en cuanto a controversias, fue la conocida publicación de Peter C. Gøtzsche y Ole Olsen<sup>2</sup>, en la que, tras revisar diversos programas de cribado realizados hasta entonces, los autores concluían que no había evidencia de que la mamografía redujera las tasas de mortalidad en ningún grupo de edad.

A pesar de la publicación de otros trabajos críticos y de diversas presiones mediáticas (a favor y en contra), diversas instituciones y organizaciones, atendiendo al paradigma de Halsted, han seguido recomendando los programas de cribado mamográfico hasta nuestros días, si bien con criterios no siempre consensuados en cuanto a la edad de inicio/fin del cribado y la periodicidad de los controles.

El principal objetivo de los programas de cribado es reducir la mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres invitadas a participar<sup>1,9</sup> (usualmente, entre 50 y 64-69 años, o bien entre 40 y 74 años), y numerosos autores<sup>1,9,24,26,27,29,30-38</sup> encuentran reducciones variables en las tasas de mortalidad (Tabla I). Una reciente revisión europea<sup>38</sup> señala una reducción de la tasa en participantes vs. no participantes de 33%-43% (norte de Europa), 43-45% (sur de Europa) y 12-58% (Europa occidental).

**Tabla I**  
**Impacto del cribado mamográfico en las tasas de mortalidad**

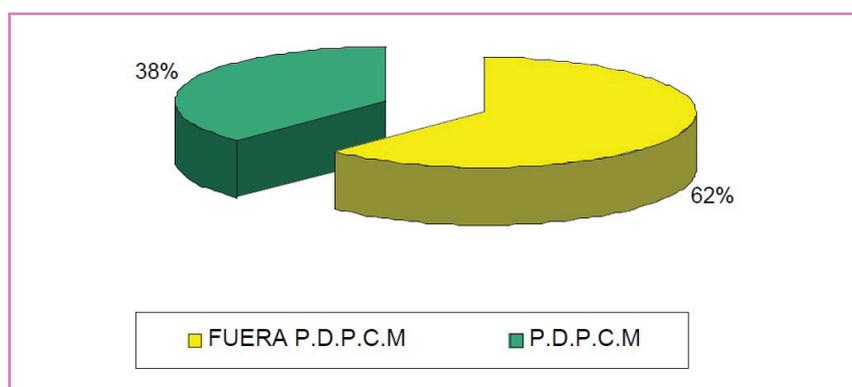
Autor	Año	Reducción tasa de mortalidad
Strax Ph, et al. <sup>24</sup>	1971	30-40%
Duffy SW, et al. <sup>27</sup>	2002	30-45%
Mosquera J <sup>28</sup>	2010	20-30%
Tabár L, et al. <sup>29</sup>	2011	31%
Van Schoor G, et al. <sup>30</sup>	2011	65%
Vilapriño E, et al. <sup>31</sup>	2012	34,10%
Morrell S, et al. <sup>32</sup>	2012	60%
Hofvind S, et al. <sup>33</sup>	2013	43%
Coldman A, et al. <sup>1</sup>	2014	40%
Narod SA, et al. <sup>34</sup>	2015	34%
Heinävaara S, et al. <sup>35</sup>	2016	33%
Sardanelli F, et al. <sup>36</sup>	2016	40%
Beau AB, et al. <sup>37</sup>	2018	20%
Seely JM, et al. <sup>9</sup>	2018	40%
Zielonke N, et al. <sup>38</sup>	2020	43%-45%

Se ha discutido acerca del "mérito" concreto de la mamografía en la reducción de las tasas de mortalidad<sup>30</sup>, que algunos autores cifran porcentualmente en el 20,4%, frente al 15,8% de los tratamientos adyuvantes. Otros opinan que el mérito es fundamentalmente de los tratamientos<sup>37</sup>; Hay quienes creen<sup>14,37</sup> que los programas de cribado tie-

nen muy poca influencia en el descenso de las tasas de mortalidad. Finalmente, algunos autores<sup>37</sup> opinan que el "mérito" corresponde a ambos aspectos, opinión que el autor de este trabajo comparte. Como resulta fácilmente comprensible, la reducción de las tasas de mortalidad resulta más notable entre los grupos de edad invitadas a

participar en los PDPCM, mientras que es menor entre los no invitados.

Sin embargo, el objetivo de reducir la Tasa de Mortalidad solo entre las mujeres invitadas a participar en los programas de cribado (habitualmente de 50 a 64-69 años) se antoja insuficiente, teniendo en cuenta que el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres a partir de los 30 años de edad<sup>39</sup>. Algunos autores<sup>40</sup> han reportado que el porcentaje de tumores detectados en los PDPCM no alcanza el 40% del total de casos/año diagnosticados en todos los grupos de edad (figura 1), con lo que la aportación de los usuales PDPCM en la reducción de la Tasa global de Mortalidad resulta modesta.



**Figura 1.** Distribución del cáncer de mama.

Si se concibe el cáncer de mama como arreglo al paradigma de Fisher (una enfermedad sistémica desde el inicio), y que el sistema TNM ofrece un escaso valor pronóstico, una deducción obvia sería que la detección precoz basada en métodos radiológicos no tiene sentido, y así pudiera pensarse dada la ausencia de diferencias pronósticas significativas en el perfil inmunohistoquímico (y por ende en el subtipo molecular subrogado) entre casos detectados en cribado y los diagnosticados en pacientes sintomáticas (tabla III)<sup>42</sup>.

El advenimiento de los perfiles de expresión génica, en efecto, ha invitado a reflexionar acerca de la verdadera utilidad de la detección precoz en la reducción de las tasas de mortalidad por cáncer de mama porque la detección de pequeños tumores sin afectación ganglionar no equivale necesariamente a buen pronóstico.

Sin embargo, el uso de los perfiles de expresión génica ha puesto de manifiesto que las campañas de cribado permiten la detección de tumores en su mayoría de “bajo riesgo” de enfermedad metastásica<sup>43</sup>, aunque más de un tercio de casos corresponden a tumores de alto riesgo, excepto los diagnosticados en la ronda prevalente (primera ronda), en cuyo caso el porcentaje se reduce a un 20% (figura 2).

### La mamografía de cribado según los paradigmas de Halsted y Fisher

Con arreglo al paradigma halstediano y al sistema TNM, en el que se concede importancia pronóstica al tamaño tumoral y a la afectación ganglionar, así como al grado histológico, la mamografía de cribado parece haber demostrado sobradamente su aportación positiva entre las mujeres participantes en los programas de cribado (tabla II)<sup>41</sup>.

Sin embargo, resulta “sospechosa” la falta de diferencias significativas en cuanto al perfil inmunohistoquímico y la distribución de subtipos moleculares subrogados, entre tumores detectados en cribado y los diagnosticados en pacientes sintomáticas (tabla III)<sup>42</sup>, observación en consonancia con el paradigma de Fisher.

Por lo tanto y desde el punto de vista genómico, los cánceres de mama detectados en las rondas prevalentes del cribado son mayoritariamente de bajo riesgo para desarrollar enfermedad metastásica y, por lo tanto, no requieren tratamiento sistémico mediante quimioterapia.

Sin embargo, casi un tercio de tumores precoces presenta alto riesgo de metástasis. Parece claro que el pronóstico no debe basarse en el tamaño tumoral ni en el estatus ganglionar, lo cual no supone prescindir de la detección precoz.

Pero hay otras importantes ventajas en la detección precoz en la era genómica. Desde hace algunos años se han descubierto (dentro de los tumores de bajo riesgo) una serie de tumores con una expresión génica de “ultra-bajo riesgo”, en pacientes que tal vez no requieran ningún tipo de terapia sistémica. Pues bien, algunos autores reportan porcentajes de hasta un 63% y 52% de tumores de “ultra-bajo” riesgo genómico en casos diagnosticados en la ronda prevalente e incidente, respectivamente<sup>43</sup>.

La clave, pues, radica en diagnosticar los tumores preferentemente durante primera ronda (prevalente), para lo cual la estrategia radiológica ha de ser muy eficaz, más de lo que viene siendo habitual (restringida a ciertos grupos de edad, basada sólo en la mamografía y de manera no personalizada).

**Tabla II**  
**Estadio "TN", grado histológico e índice de Nottingham,**  
**según el modo de detección del tumor**

Modo de detección	Cribado	Sintomática	S.E.
Número de pacientes	7.737	11.674	
Edad (media) al diagnóstico	57,2	56,8	
Tamaño tumoral medio (mm)	16,5	26,1	p<0,0001
Ganglios positivos	27,00%	48,10%	p<0,001
Ganglios negativos	73,00%	51,90%	p<0,001
Grado histológico:			p<0,001
1	31,90%	12,60%	
2	47,40%	42,70%	
3	20,70%	44,70%	
Índice de Nottingham:			p<0,001
Excelente	24,70%	7,70%	
Bueno	33,30%	18,40%	
Moderado 1	23,70%	25,80%	
Moderado 2	11,20%	24,60%	
Pobre	7,10%	23,50%	

S.E. = Significación Estadística.

Basada y adaptada de: Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappended N, Wallis MG, et al. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2011; 104:1680-5.

En resumen, y asumiendo la teoría sistémica (paradigma de Fisher), la detección precoz sigue teniendo sentido, especialmente si se realiza de manera personalizada<sup>14</sup>.

#### **Estrategias radiológicas personalizadas y detección precoz**

La MRx no es una técnica infalible. Incluso utilizando las modernas tecnologías digitales, se estima que los FN alcanzan aproximadamente un 20%, como promedio<sup>9</sup>, y las causas son diversas. Una de las principales<sup>9</sup> es la dependencia de su sensibilidad (para detectar tumores precoces sin calcificaciones, que suponen aproximadamente las dos terceras partes del total) con respecto al patrón radiológico de fondo<sup>44,45</sup>, del que existen términos descriptores en el sistema de nomenclatura BI-RADS (figura 3). Se describen<sup>46,47</sup> cuatro tipos de patrones: a, b, c y d, que se correlacionan con patrones poco "densos" (a, b) y "densos"<sup>46</sup> (c,d). En patrones "densos" la Sensibilidad promedio de la MRx es del 50%, lo cual limita considerablemente su capacidad para detectar tumores (no calcificados) de manera precoz. Por otro lado, se postula la presencia de un patrón denso como factor independiente de riesgo para padecer cáncer de mama<sup>7,45</sup>. Además, la sensibilidad de la MRx para detectar calcificaciones asociadas a cáncer mamario,

verificadas posteriormente en anatomía patológica, es del 45,5%<sup>48</sup>. Por otro lado, tan sólo un tercio de tumores detectados en cribado presenta calcificaciones visibles en la MRx<sup>49</sup>. De modo que la presencia de patrones densos supone un serio inconveniente para detectar tumores sin calcificaciones acompañantes, que son la mayoría.

Tales limitaciones e implicaciones debieran ser conocidas por los facultativos prescriptores, por las propias mujeres y, obviamente, por los radiólogos responsables de la calidad y lectura de la mamografía, quienes debieran hacer constar tal información en sus informes radiológicos<sup>46</sup>, algo que ya es preceptivo por ley en algunos países como EEUU (desde 2009, 37 Estados y Washington DC requieren notificar al paciente el patrón mamográfico de fondo)<sup>12</sup>, para que paciente y prescriptor sean conscientes del grado de fiabilidad del test mamográfico. Otros países, como Reino Unido, Australia, Francia, Alemania, Grecia y Austria, avanzan en la misma línea y facilitan/indican la realización de ecografía mamaria ante mamas densas<sup>45</sup>.

Es creencia general que la presencia de patrones "densos" tiende a observarse en mujeres premenopáusicas, aunque en realidad eso no es totalmente cierto<sup>50</sup> (tabla IV). Probablemente, el acotar la parti-

**Tabla III**  
**Perfil inmunohistoquímico y subtipos moleculares,**  
**según el modo de detección del tumor**

Modo de detección		Cribado	Sintomática	S.E.
Número de pacientes		114	334	
<hr/>				
Inmunohistoquímica				
R. estrógenos				p 0,11
	Positivos	77,20%	70,70%	
	Negativos	22,80%	29,30%	
R. Progesterona				p 0,04
	Positivos	78,10%	68,00%	
	Negativos	21,90%	32,00%	
<hr/>				
Ki67				p 0,02
	<= 20%	57,10%	44,10%	
	> 20%	42,90%	55,90%	
HER2				p 0,96
	0, 1+	70,40%	70,10%	
	2+	14,80%	14,20%	
	3+	14,80%	15,70%	
<hr/>				
Subtipos moleculares				p 0,04
	LUMINAL A	68,50%	59,50%	
	LUMINAL B	16,70%	18,20%	
	HER2	13,00%	11,00%	
	BASAL	0%	4,90%	

S.E. = Significación Estadística.

Basada y adaptada de: Crispo A, Barba M, D'Aiuto G, De Laurentis M, Grimaldi M, Rinaldo M, et al. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. BMC Cancer. 2013. doi: 10.1186/1471-2407-13-15.

cipación de las mujeres en los programas de cribado, sólo con mamografía, a las de edades comprendidas entre los 50 y 69 años, se basa en una mayor sensibilidad de la MRx en mujeres en su mayoría menopáusicas, en teoría con patrones poco densos, lo cual tampoco se ajusta a la realidad<sup>50</sup>.

En la Tabla IV puede apreciarse que el porcentaje patrones "densos" (c, d) no baja del 36% en ninguno de los grupos de edad, y en el grupo que más asiduamente es invitado a las campañas de cribado (50-69 años) es, en el mejor de los casos, de casi un 21%<sup>44</sup>.

Es decir, la MRx no resulta ser un test de elevada sensibilidad en ningún grupo de edad, en términos generales, sino que depende de las características radiológicas mamarias de cada mujer. En algunas, la

MRx puede ser un test de alta sensibilidad, independientemente de su edad.

Un informe mamográfico "normal" ante una mama "densa" induce falsa seguridad en el prescriptor y la paciente. En estas situaciones, el radiólogo ha de hacer constar las limitaciones del test<sup>46</sup> y debiera plantear la realización de procedimientos radiológicos complementarios.

En este sentido, la TMRx<sup>8,9,12</sup>, la US<sup>8,9,10,12</sup> o la RMM<sup>9,14,45</sup> pueden jugar un papel fundamental, al incrementar las tasas de detección de tumores, aunque a costa de un incremento de falsos positivos (sobre todo si falta una lectura integrada de hallazgos entre los diversos procedimientos realizados). Especialmente en mamas de tipo "denso", la adición de

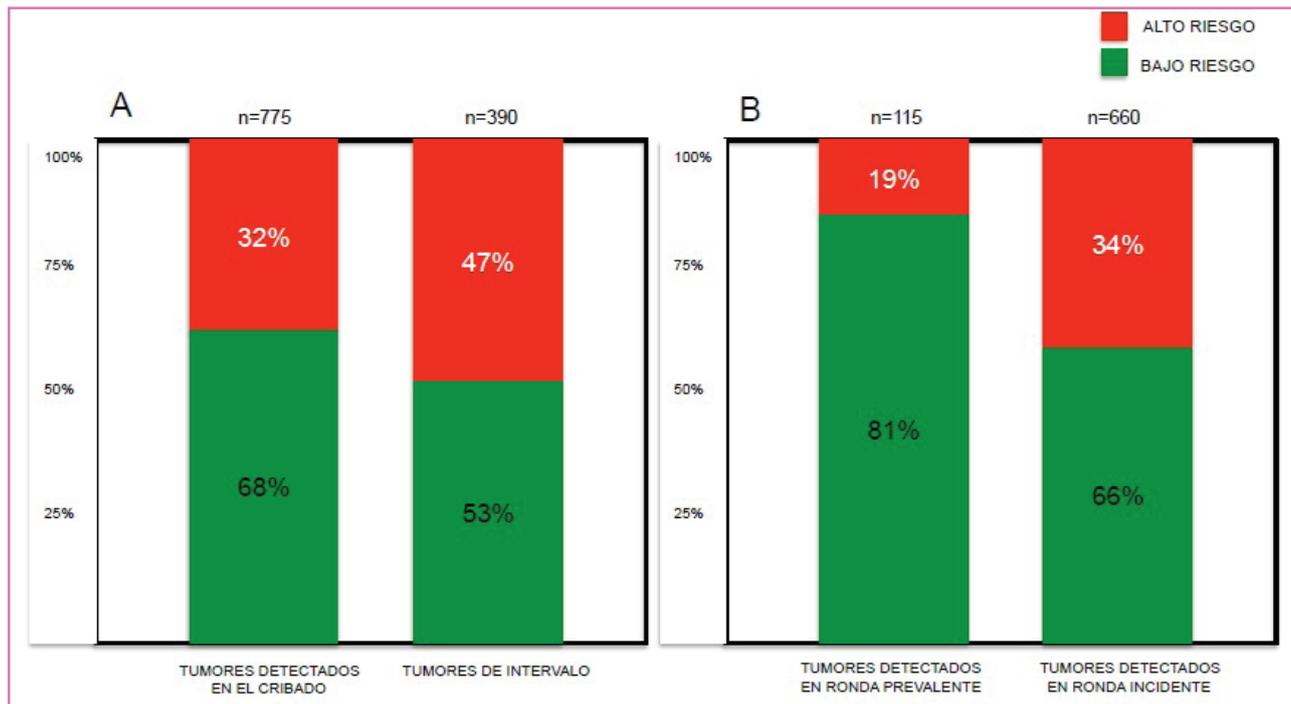


Figura 2. Porcentaje de tumores de alto riesgo.

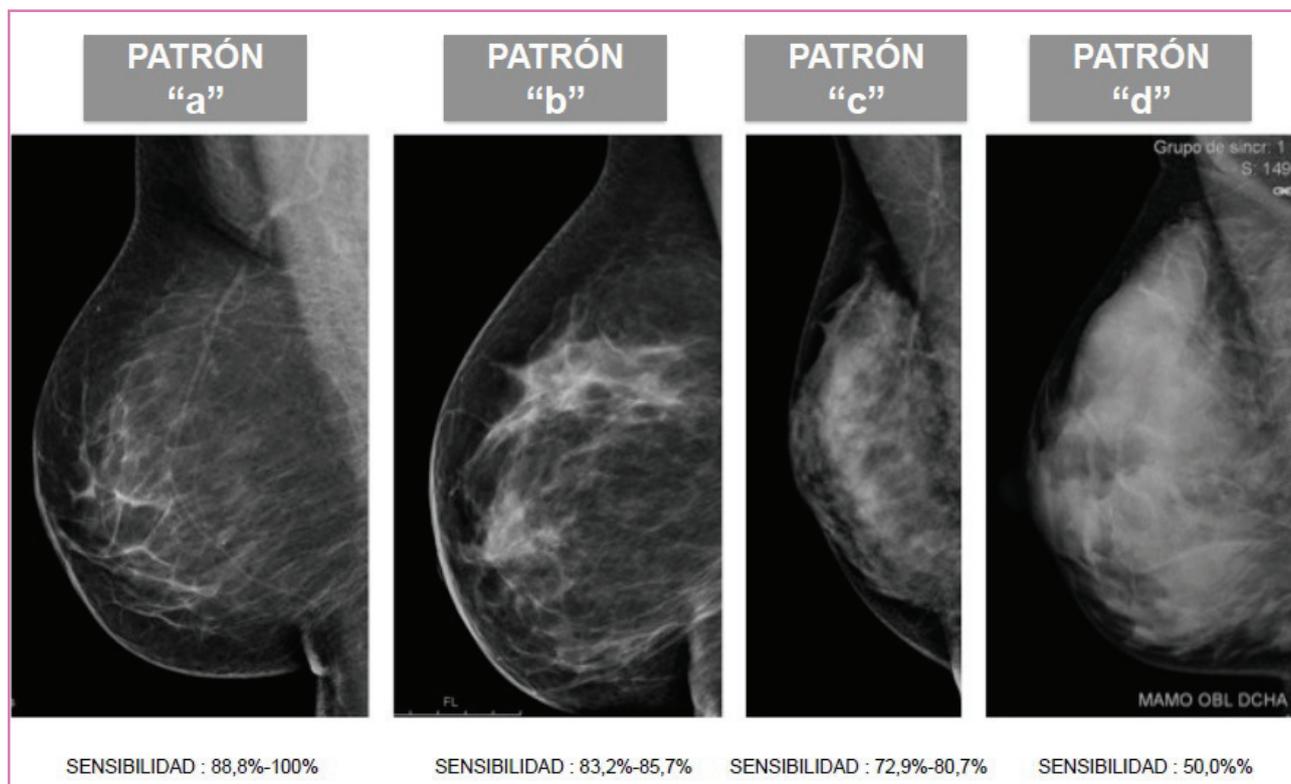


Figura 3. Comparación de patrones radiológicos.

**Tabla IV**  
**Tipos y distribución de los patrones mamográficos,**  
**según grupos de edad**

Grupos de edad <sup>a</sup>	a	b	c	d	c+d
< 40 años	1%	18%	51%	30%	81%
40-49 años	3%	23%	57%	17%	74%
50-59 años	6%	37%	49%	8%	57%
60-69 años	12%	43%	41%	4%	45%
70-79 años	13%	51%	32%	4%	36%
>80 años	13%	46%	34%	7%	41%

Grupo de edad <sup>b</sup>	a	b	c	d	c+d
50-69 años	24,70%	54,70%	14,00%	6,60%	20,60%

(a) Adaptado y modificado de: Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: Implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:W292-5.

(b) Basado en: Posso M, Louro J, Sánchez M, Román M, Vidal C, Sala M, et al. Mammographic breast density: How it affects performance indicators in screening programmes?. *Eur J Radiol.* 2019;110:81-7.

ecografía mamaria y resonancia magnética permite un incremento de las tasas de detección de hasta 4,4/1.000 y 28,6/1.000, respectivamente. Algunos autores<sup>45</sup> reportan que la TMRx incrementa la tasa de detección de tumores de la MRx digital, aunque otros no encuentran diferencias significativas en mamas densas<sup>8,45</sup> y, por otro lado, no permite eliminar la realización de US en muchos casos<sup>8</sup>.

Múltiples estudios muestran que la realización de US en mamas densas incrementa en un 1,8-4,6/1.000 la tasa de detección tumoral y reduce el porcentaje de cánceres de intervalo<sup>45</sup>. También se ha evaluado<sup>8</sup> el papel de la US como método complementario a la MRx y la TMRx, sin que se hayan observado diferencias en la tasa de detección de tumores entre ambas opciones, si bien la adición de US puede incrementar los falsos positivos hasta un 15,1%.

La RMM es habitualmente recomendada en mujeres con factores de alto riesgo, y la presencia de un patrón mamográfico denso podría ser considerado uno de ellos<sup>7</sup>. Combinada con la MRx alcanza una sensibilidad del 94%<sup>45</sup>. Por sí sola, origina una tasa de falsos positivos del 10%<sup>45</sup>. También se ha evaluado<sup>45</sup> su papel en mujeres de riesgo medio, con un incremento de la tasa de detección tumoral de 15,5/1.000.

Los FP constituyen uno de los factores adversos del cribado radiológico. Algunos estudios muestran<sup>14</sup> que, en el plazo de diez años de cribado, el 50% de mujeres tendrán un falso positivo, efecto más notable con el advenimiento de las técnicas mamográficas digitales, cuyo impacto más positivo se focaliza principalmente en mujeres con mamas densas y/o de edad menor de 50 años<sup>14</sup>.

Pero quede claro que, hasta la fecha y a pesar de sus limitaciones, no debe prescindirse de la MRx, dado que permite detectar signos radiológicos (pequeños acúmulos de calcificaciones sin masa asociada, por ejemplo) no claramente visualizados incluso con otros sofisticados métodos<sup>51</sup>, aunque en muchos casos tales hallazgos correspondan a carcinomas *in situ*.

La disponibilidad de diversos procedimientos posibilita el diseño de estrategias personalizadas de detección precoz<sup>14</sup>, dado que una misma estrategia, aplicada a todas las mujeres, reduce notablemente la eficacia para diagnosticar tumores precoces. Parámetros tales como la existencia de factores de riesgo, la edad de la mujer, o el tipo de patrón mamográfico, han de tenerse en cuenta a la hora de diseñar una estrategia radiológica personalizada. Y dicho diseño debiera consensuarse entre el facultativo prescriptor, el radiólogo y la propia mujer, teniendo en cuenta que el radiólogo es el que mejor conoce las ventajas y limitaciones de cada método.

Según palabras de algunos autores<sup>14</sup>, la detección precoz representa las dos caras de una misma moneda, pues por un lado posibilita tratamiento menos agresivos y reducción de la mortalidad y, por otro, puede conducir a sobretratamiento (caso del carcinoma ductal *in situ*). Por lo tanto, habría que colocar en la balanza socio-sanitaria el impacto positivo de incrementar las tasas de detección de pequeños tumores, por un lado, y el lastre negativo que supone el gasto sanitario, así como los efectos "adversos" de los falsos positivos/negativos y del sobrediagnóstico/sobretratamiento<sup>9,14,26</sup>. Y este ejercicio de equilibrio

ha de ser sometido al juicio de los ciudadanos y autoridades sanitarias, teniendo en cuenta cuestiones tales como prioridades de gasto sanitario y el impacto socio-sanitario que supone el cáncer de mama en mujeres situadas en la cúspide de su desempeño social, profesional y familiar.

En todo caso, es altamente probable que las tareas de diagnóstico del cáncer de mama, incluyendo la detección precoz, se basen en otras herramientas, no radiológicas, en un próximo futuro<sup>52</sup>. En este sentido, los avances en biomateriales, tales como los “nanobiodetectores”, permitirán detectar ínfimos fragmentos de material tumoral en diversos fluidos corporales<sup>53</sup>, con lo que los métodos radiológicos sólo tendrían cabida para el estudio de los casos “positivos”. De este modo, el debate acerca del papel de los procedimientos radiológicos en el diagnóstico precoz y en la reducción de las tasas de mortalidad pasará a integrar un capítulo más en la Historia de la Medicina.

### Conclusiones

- Incluso en la era genómica, la detección precoz mediante métodos radiológicos sigue siendo fundamental, dado que permite el diagnóstico de un elevado porcentaje de tumores de comportamiento biológico poco agresivo, con bajo riesgo de enfermedad metastásica. No obstante, la paciente debiera ser oportunamente informada de que la detección precoz no presupone, necesariamente, un buen pronóstico en todos los casos. Se vislumbra, a medio plazo, un diagnóstico precoz basado en métodos de laboratorio que relegará a los métodos radiológicos a un segundo plano.
- Excepto ante patrones mamográficos “no densos” (a,b), la mamografía ofrece una sensibilidad bastante reducida para la detección de tumores sin calcificaciones asociadas. El radiólogo debiera hacer constar en sus informes el tipo de patrón mamográfico y las limitaciones diagnósticas que ello supone. La estrategia radiológica para la detección precoz ha de ser personalizada, en función de diversos parámetros: edad, patrón mamográfico y, en general, la existencia de factores de riesgo. Ha de ser diseñada de manera consensuada entre la mujer, el facultativo prescriptor y el radiólogo, tras considerar las ventajas y limitaciones de cada método.
- Para mejorar la reducción de la tasa de mortalidad tan importante resulta una detección precoz personalizada como una terapia asimismo personalizada, lo cual probablemente requiera la determinación del perfil de expresión génica en la mayoría de los casos, incluso con afectación ganglionar.

### Agradecimientos

La presente revisión es fruto de una reflexión multidisciplinar en la que han colaborado varios colegas a los que deseo agradecer sus puntos de vista no ra-

diológicos. Deseo destacar, sobre todo y por orden cronológico, a:

Dr. Ignacio Zabalza Estévez, jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Galdakao, que me ayudó a comprender la importancia de la correlación radio-patológica mamaria.

Dr. Juan Antonio Mieza Arana, “ginecólogo-oncólogo”, del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Cruces, quien me dio a conocer la importancia pronóstica de la “firma genética” del tumor, y las herramientas para obtenerla.

Dra. María del Mar Vivanco, experta bióloga y referente internacional en investigación básica en cáncer de mama, que desarrolla actualmente su labor en CICbioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia, a quien debo una mayor y mejor comprensión de los mecanismos biológicos implicados en los procesos neoplásicos mamarios.

También deseo agradecer al Dr. Andoni López Maseda su supervisión lingüística en los resúmenes en inglés y euskera.

### Bibliografía

1. Coldman A, Phillips N, Wilson Ch, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, et al. Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: doi: [10.1093/jnci/dju261](https://doi.org/10.1093/jnci/dju261).
2. Gøtzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable?. *Lancet.* 2000;355:129-34.
3. Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: Markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5:591-602.
4. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med.* 2013;274:113-26.
5. Chintamani. The paradigm shifts in the Management of breast cancer-have we finally arrived?. *Indian J Surg.* 2013;75:419-23.
6. Weigel S, Heindel W, Heidrich J, Hense HW, Heindinger O. Digital mammography screening: Sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur Radiol.* 2017;27:2744-51.
7. Ursin G, Qureshi SA. Mammographic density- a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic Studies. *Norsk Epidemiologi.* 2009; 19:59-68.
8. Dibble EH, Singer TM, Jimoh N, Baird GL, Lourenco AP. Dense breast ultrasound screening alter digital mammography versus alter digital breast tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213:1397-1402.
9. Seely JM, Alhassan T. Screening for breast cancer in 2018: What should we be doing today?. *Curr Oncol.* 2018;25(S1):115-24.
10. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breast. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:177-82.

11. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breast: A systematic review for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164:268-78.
12. Butler RS, Hooley RJ. Screening breast ultrasound: Update after 10 years of breast density notification laws. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214:1-12.
13. Mann RM, Khul CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18:1307-18.
14. Onega T, Beaber EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson ANA, et al. Breast screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer.* 2014;120:2955-64.
15. Historia de la Medicina (actualizada 4 abril 2020). Disponible en: [www.historiadelamedicina.org/virchow.html](http://www.historiadelamedicina.org/virchow.html).
16. Members of the Breast Expert Panel. AJCC cancer staging manual, eighth edition: part XI breast [Internet]. Chicago (IL): American College of Surgeons; 2018 [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferencias/Documents/AJCC%20Breast%20Cancer%20Staging%20System.pdf>.
17. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406:747-52.
18. Chung YR, Jang MH, Park SY, Gong G, Jung WH; Korean Breast Pathology Ki-67 Study Group. Interobserver variability of Ki-67 measurement in breast cancer. *J Pathol Transl Med.* 2016;50:129.
19. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes Ch, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1656-64.
20. Yábar A, Meléndez R, Muñoz S, Deneo H, Freire J, Domínguez V, et al. Effect of Ki-67 assessment in the distribution of breast cancer subtypes: Evaluation in a cohort of Latin American patients. *Mol Clin Oncol.* 2017;6:503-9.
21. Recio Conde JA, Vivancos Prellezo A. Introducción a la genética para oncólogos. En: Prat A y Cortés J, editores. *Perfiles de expresión génica en cáncer de mama.* 1ª Ed. Transworld Editors. 2015. p. 5-45.
22. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1999-2009.
23. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delalogue S, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:717-29.
24. Lerner BH. "To see today with the eyes of tomorrow": A history of screening mammography. *Can Bull Med Hist.* 2003;20:299-321.
25. López Ruiz, JA. Evolución histórica del diagnóstico e intervencionismo de la mama. En: López Ruiz JA, Pina Insausti L, Editorial Médica Panamericana. *Manual de radiología mamaria.* 1ª Ed. 2016. P. 159-62.
26. Rasmussen K, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Citations of scientific results and conflict of interest: the case of mammography screening. *Evid Based Med.* 2013;18:83-9.
27. Duffy SW, Tabár L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer.* 2002;95: 458-69.
28. Mosquera Osés, J. Mamografía de cribado. Controversias. *Radiología.* 2010;52:3-6.
29. Tabár L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of mammography screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology.* 2011;260:658-63.
30. Van Schoor G, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, et al. Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer.* 2011;104:910-4.
31. Vilaprinyo E, Puig T, Rue M. Contribution of early detection and adjuvant treatments to breast cancer mortality reduction in Catalonia, Spain. *PLoS ONE.* 2012. Doi: [10.1371/journal.pone.0030157](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030157).
32. Morrell S, Taylor R, Roder D, Dobson A. Mammography screening and breast cancer mortality in Australia: an aggregate cohort study. *J Med Screen.* 2012;19:26-34.
33. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuødegard S, Møller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian breast cancer screening program. *Cancer.* 2013;119:3106-12.
34. Narod SA, Iqbal J, Miller AB. Why have breast cancer mortality rates declined?. *J Cancer Policy.* 2015;5:8-17.
35. Heinävaara S, Sarkeala T, Anttila A. Impact of organized mammography screening on breast cancer mortality in a case-control and cohort study. *Br J Cancer.* 2016;114:1038-44.
36. Sardanelli F, Aase H, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol.* 2017;27:2737-43.
37. Beau AB, Andersen PK, Vejborg I, Lynge E. Limitations in the effect of screening on breast cancer mortality. *J Clin Oncol.* 2018;36:2988-94.
38. Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, Anttila A, Segnan N, Ponti A, et al. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Eu-

- rope: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;doi:[10.1016/j.ejca.2019.12.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.12.010).
39. Izarzugaza MI, Martínez R, Audicana C, Larrañaga N, Hernández E, Tobalina MC, et al. El cáncer en el País Vasco: Incidencia, mortalidad, supervivencia y evolución temporal. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco. Primera edición. 2010.
  40. Aguirre Oloriz I. Cáncer de mama en la Comarca Interior de Bizkaia: Análisis epidemiológico y correlación clínico-radio-patológica. Leioa. Universidad del País Vasco. 2005; 109 p.
  41. Allgood PC, Duffy SW, Kearins O, O'Sullivan E, Tappend N, Wallis MG, et al. Explaining the difference in prognosis between screen-detected and symptomatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2011;104:1680-5.
  42. Crispo A, Barba M, D'Aiuto G, De Laurentis M, Grimaldi M, Rinaldo M, et al. Molecular profiles of screen detected vs. symptomatic breast cancer and their impact on survival: results from a clinical series. *BMC Cancer*. 2013. doi: [10.1186/1471-2407-13-15](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-15).
  43. Drukker CA, Schmidt MK, Rutgers EJ, Cardoso F, Kerlikowske K, Esserman LJ, et al. Mammographic screening detects low-risk tumor biology breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014. 144:103-11.
  44. Posso M, Louro J, Sánchez M, Román M, Vidal C, Sala M, et al. Mammographic breast density: How it affects performance indicators in screening programmes?. *Eur J Radiol*. 2019;110:81-7.
  45. Vourtsis A, Berg WA. Breast density implications and supplemental screening. *Eur Radiol*. 2019;29:1762-77.
  46. D'Orsi CJ, Sickles E, Mendelson EB, Morris EA. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, Va: American College of Radiology, 5th Edition. 2013.
  47. López Ruiz, JA. Sistema BI-RADS®. En : López Ruiz JA, Pina Insausti L, Editorial Médica Panamericana. Manual de radiología mamaria. 1ª Ed. 2016. P. 59-62.
  48. Mordang JJ, Gubern-Mérida A, Bria A, Tortorella F, Mann RM, Broeders MJM, et al. The importance of early detection of calcifications associated with breast cancer in screening. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167:451-58.
  49. Kayhan A, Aribal E, Sahin C, Tascci ÖC, Gürdal SÖ, Öztürk E, et al. Radiologic findings of screen-detected cancers in an organized population-based screening mammography program in Turkey. *Diagn Interv Radiol*. 2016;22:508-13.
  50. Checka CM, Chun JE, Schnabel FR, Lee J, Toth H. The relationship of mammographic density and age: Implications for breast cancer screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:W292-5.
  51. Rinaldi P, Buccheri C, Giuliani M, Bufi E, Romani M, Patrolecco F, et al. Sensitivity of breast MRI for ductal carcinoma in situ appearing as microcalcifications only on mammography. *Clin Imaging* 2016;40:1207-12.
  52. Zhang H, Li B, Zhao H, Chang J. The expression and clinical significance of serum miR-205 for breast cancer and its role in detection of human cancers. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:3034-43.
  53. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostic*. 2015;5:1122-43.

# REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):214-223



## Estudio de algunos aspectos sobre las vacunas frente al SARS-CoV-2

San-Miguel-Hernández Ángel <sup>a, b</sup>, San-Miguel-Rodríguez María

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

(b) Universidad Internacional de La Rioja (UNIR). Logroño, España

Recibido el 13 de enero de 2021; aceptado el 1 de septiembre de 2021

### PALABRAS CLAVE

Coronavirus.  
SARS-CoV-2.  
Mutaciones.  
Vacunas.

#### Resumen:

Una vez que se demuestra que una vacuna es segura y eficaz, deben ser aprobadas por los organismos nacionales de reglamentación y fabricarse con arreglo a normas precisas y distribuirse.

La OMS está colaborando con todos los países del mundo para ayudar a coordinar las etapas clave de este proceso de fabricación y desarrollo de las vacunas. En particular para facilitar el acceso equitativo a vacunas contra la COVID-19 y que sean seguras y eficaces para los miles de millones de personas que las necesitan.

Son todavía muchas las incógnitas que se plantean sobre la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 y sobre las vacunas. En este artículo se trata de ver alguna de las incógnitas que se plantean con respecto a ellas.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Coronavirus.  
SARS-CoV-2.  
Mutations.  
Vaccines

#### Study of some aspects about vaccines against SARS-CoV-2

#### Abstract:

Once a vaccine is proven to be safe and effective, it must be approved by national regulatory authorities and manufactured to precise standards and distributed.

WHO is collaborating with all countries of the world to help coordinate the key stages of this vaccine manufacturing and development process. In particular to facilitate equitable access to vaccines against Covid-19 and that are safe and effective for the billions of people who need them.

here are still many unknowns that arise about the pandemic caused by SARS-COV-2 and about vaccines. This article tries to see some of the unknowns that arise with respect to them.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

### Introducción

El SARS-CoV-2 es el agente causante de la pandemia producida por la COVID-19 que se produjo y extendió desde el mercado de Wuhan en China. Este virus pertenece al linaje B del género betacoronavirus, que son virus con ARN monocatenario, de aproximadamente 30 kb, de sentido positivo y con envoltura relativamente grande<sup>1</sup> (figura 1).

El SARS-CoV-2 está formado por una membrana oleosa repleta de instrucciones genéticas para hacer millones de copias de sí misma. Las instrucciones están codificadas en 30.000 letras de ARN que la célula infectada lee y traduce a muchos tipos de proteínas virales.

El genoma del SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales y otras proteínas accesorias o no estructurales, incluida la replicasa viral (pp1a-pp1ab), la proteasa similar a 3C (3CLpro), la proteasa similar a la papaína (PLpro) y el ARN-dependiente de la ARN-polimerasa RdRp<sup>2,3</sup>. Las proteínas estructurales del SARS-CoV-2 son:

- Spike (S), que forma grandes estructuras triméricas que son esenciales para la entrada en las células huésped tras la unión del receptor y la fusión de la membrana. Las proteínas de pico son el objetivo de los anticuerpos neutralizantes del huésped.
- La envoltura (E), que solo está presente en pequeñas cantidades y lo más probable es que forme canales iónicos. Las proteínas E no son necesarias para la replicación viral, pero son esenciales para la infectividad y patogénesis.
- Matriz/Membrana (M), que es la proteína estructural más abundante del virus. Las proteínas M son

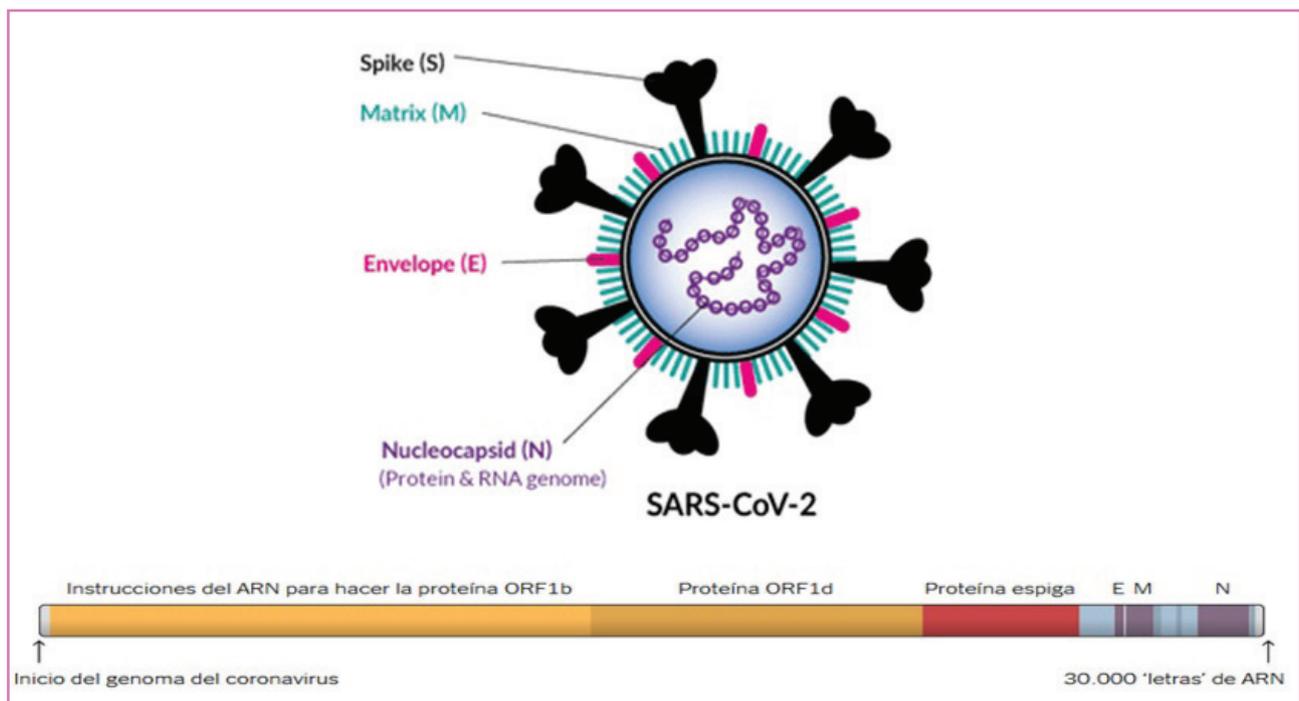
responsables de la curvatura de la membrana de la envoltura viral, especialmente a través de su interacción con las proteínas E.

- La Nucleocapside (N), que se une al genoma del ARN viral y asegura el mantenimiento del ARN en una conformación como de cuentas en una cuerda.

### Desarrollo de las vacunas

Hablando de forma general, las vacunas tienen el objetivo de prevenir el desarrollo de una infección. Se basan en la introducción en el organismo de un individuo un patógeno modificado para que el sistema inmunitario (SI) se defienda de él y genere la denominada '*Memoria Inmunológica*'. De forma que cuando aparezca la infección, el organismo podrá combatirla de manera efectiva sin que llegue a desarrollarse la enfermedad.

Para desarrollar cualquier vacuna, hay que seguir siempre los mismos pasos, como son: conocer su biología y el comportamiento del patógeno que causa la infección y la enfermedad; identificar los dominios o partes de ese patógeno capaces de inducir una respuesta inmunitaria en el organismo cuando se produce la infección; desarrollar un prototipo de vacuna que genere esta respuesta defensiva sin llegar a generar enfermedad; evaluar la seguridad, toxicidad y eficacia de este prototipo, una labor que realizan las autoridades sanitarias a través de agencias reguladoras -en España la AEMPS-; y fabricar las dosis necesarias de la nueva vacuna para ponerla a disposición de la población, siguiendo las decisiones de las autoridades sanitarias en torno a su uso.



**Figura 1.** Estructura y genes estructurales del SARS-CoV-2.

Ya que la infección por SARS-CoV-2 y la consecuente pandemia por COVID-19 han colocado al mundo en una crisis sanitaria, económica y social sin precedentes, la comunidad científica y reguladora está analizando hasta qué punto sería factible agilizar el desarrollo de estas fases en la investigación, desarrollo y producción de las vacunas comercializadas. Se daba por hecho que al menos tardaría un año, pero el objetivo era flexibilizar los trámites necesarios para, garantizando la seguridad y eficacia, poder disponer de una vacuna frente al SARS-CoV-2 lo más rápidamente posible, dada la urgencia clínica y socioeconómica que está produciendo la pandemia.

En el SARS-CoV-2, el dominio del virus que induce la respuesta inmunológica se sabe que es el objetivo sobre el que actuar, que es la proteína pico de superficie (spike).

En cuanto al desarrollo de prototipos de vacunas, se puede diferenciar entre las investigaciones que se basan en vacunas clásicas o tradicionales, y las vacunas innovadoras que optan por otros métodos.

Los desarrollos tradicionales se agrupan en varios tipos: unos que trabajan con virus inactivados, los que lo hacen con virus atenuados y los que usan subunidades de proteínas del virus. Los más innovadores utilizan el material genético del virus para desencadenar la respuesta inmunitaria, bien en forma desnuda o bien introduciendo este material genético, ADN o ARN, en vectores, que son herramientas que permiten su transporte y distribución en el organismo.

Como en todos los desarrollos de vacunas, el proceso deberá seguir diferentes fases. Una vez se ha localizado, con estudios en laboratorio sobre el patógeno, la parte de la estructura del virus que va a desencadenar la respuesta inmunitaria sin causar la enfermedad, se procederá a realizar los estudios con modelos animales. Esta etapa se conoce como fase preclínica de la investigación. Si tiene éxito, el prototipo de vacuna se probará en personas, lo que se conoce como ensayo clínico, siguiendo las diferentes fases I, II, III y IV, a lo largo de las cuales se va evaluando la seguridad y la eficacia de la vacuna en grupos cada vez más amplios de pacientes.

Las iniciativas como los ensayos de exposición a la infección, entre otras posibles iniciativas, actualmente están abriendo debates bioéticos. Además, hay que tener en cuenta la complejidad que supondría lograr desarrollar con éxito una vacuna y abastecer a la población mundial en la que se recomiende su uso.

La capacidad de la industria para fabricar dosis puede ser limitada y, por otro lado, existe el debate en torno al acceso a una posible vacuna, protagonizado por cuestiones como las patentes y licencias, la equidad en el suministro y los precios.

Por tanto, hay que resumir que la vacunación es como un simulacro de infección, una forma de provocar al sistema inmunitario (SI) para que se active frente a un microorganismo determinado. Se basa en la capacidad del SI de generar la memoria inmunológica. Ya que el SI es, junto con el nervioso, los únicos capaces de recordar, aprender de sí mismos y poder modificar su respuesta.

Cuando sufrimos una infección se generan linfocitos memoria que guardan el recuerdo frente a esa infección

concreta. Este proceso requiere de varias semanas, pero tenemos la ventaja es que si el individuo se enfrenta de nuevo al mismo patógeno, el SI reacciona en los días posteriores con una respuesta inmunológica.

Generar una vacuna es un proceso muy largo, ya que, hasta ahora, las vacunas actualmente en uso tienen un proceso de desarrollo no inferior a cinco o diez años. Este proceso puede acelerarse, pero en base a los requisitos que han de cumplirse para poder ser comercializadas, es difícil que sea inferior a varios años.

Estas etapas están claramente establecidas por los investigadores, compañías y agencias reguladoras de medicamentos y se pueden resumir en los siguientes puntos: conocer el germen causante de la enfermedad, su ciclo de vida y su estructura; identificar los dominios o partes de ese patógeno que inducen una respuesta inmune; preparar un prototipo basado en el que el virus induzca respuesta inmunitaria sin provocar enfermedad y evaluarlo, respecto a los aspectos de toxicidad y eficacia, para lo que las diferentes agencias reguladoras generan un procedimiento en el desarrollo de vacunas y una vez definido este prototipo eficaz, fabricar el número de dosis necesarias.

El esfuerzo que se ha realizado en el desarrollo de vacunas a nivel mundial con la actual pandemia es único y la inversión realizada tanto económica como intelectualmente frente al SARS-CoV-2 ha sido importantísima. Esta pandemia es una infección que no solo mata, sino que está cambiando la actual forma de nuestra vida social y la economía.

La investigación en el desarrollo de las vacunas se ha guiado por otros virus respiratorios en los que las vacunas generan protección por la inducción de anticuerpos neutralizantes que van dirigidos frente a la proteína de la envuelta; por tanto, la proteína spike del SARS-CoV-2 ha sido el objetivo, debido a la estructura de dicha proteína<sup>4</sup> y a la determinación de sus epítopos inmunogénicos. Diferentes estudios y trabajos de modelización han definido epítopos, tanto de los linfocitos B como los T, que serían la diana de respuestas humorales. Es decir, a anticuerpos o celulares de citotoxicidad<sup>5,6</sup>.

Para generar una respuesta inmune específica frente al SARS-CoV-2, la vacuna ha de contener el virus completo o una parte de él.

Se pueden distinguir dos grandes grupos de vacunas, las clásicas o tradicionales, y las más avanzadas o innovadoras<sup>7</sup>.

### **1. Vacunas tradicionales o clásicas, que son muy seguras pero que presentan inconvenientes.**

Estas vacunas se agrupan en tres tipos: vacunas con virus inactivados, virus atenuados y subunidades de proteínas:

- Las vacunas inactivadas: son preparaciones de virus del SARS-CoV-2 que crecen en cultivos celulares y que se destruyen mediante calor o fijación por productos químicos. Este virus, una vez inyectado, inducirá una respuesta inmune frente a distintos componentes de su estructura. La ventaja de esta vacuna es que es muy segura y es fácil relativamente de fabricar. El principal inconveniente es que son poco potentes y que tienen que estar adecuadamente purificadas para su uso en humanos. Este abordaje está en desarrollo y se han

realizado ya ensayos en animales a los que esta vacuna parece proteger frente a la infección<sup>9</sup>.

- Las vacunas atenuadas: son virus vivos modificados para no ser peligrosos. Para generar estas vacunas se requiere un conocimiento en profundidad del virus con el fin de conocer cuáles de sus genes son los que causan más daño. Estos se denominan genes de virulencia<sup>10</sup>. Una vez identificados se generan virus delecionados o mutados en estos genes, un proceso complejo que requiere técnicas avanzadas de genética reversa. La ventaja de este abordaje es que las vacunas resultantes son muy potentes porque se reproduce la replicación viral. Por otro lado, presentan el inconveniente de que se requieren estudios de seguridad más exhaustivos para garantizar la atenuación viral perseguida.
- Proteínas recombinantes: en el caso de SARS-CoV-2, como se ha explicado previamente, la proteína diana es la de su superficie: la proteína S. Numerosos prototipos de vacunas se basan en la síntesis y expresión de esta proteína que sintetizan y expresan la proteína bajo distintas formas. La ventaja es que es una vacuna muy segura, pero su potencia puede ser baja o insuficiente cuando se suministra en forma de proteína soluble. Para potenciar su acción una estrategia es incorporarla anclada en una plataforma como las *Viral Like Particles* o nanopartículas que le confieren una estabilidad mayor y una mayor potencia en la presentación antigénica. En este tipo de vacunas es importante conocer muy bien la estructura de la proteína para inducir anticuerpos neutralizantes frente a la misma. Muchas proteínas virales tienen diferentes conformaciones, como son, nativa, intermedia, prefusión y se debe inmunizar con la estructura de la espícula más inmunogénica y que genera anticuerpos neutralizantes.

## 2. Las vacunas innovadoras o más avanzadas, que son más arriesgadas, pero que tienen más ventajas.

Los prototipos seleccionados en la actualidad por China y EEUU, en colaboración con grandes compañías farmacéuticas que trabajan en vacunas, no son clásicos sino innovadores. En cada uno de estos prototipos se ha invertido muchísimo dinero. En estos modelos se utilizan como inmunógenos los ácidos nucleicos del virus, con ADN o ARN, en forma desnuda o insertados en vectores de expresión viral.

- ADN y ARN virales: tanto el ADN como el ARN desnudos son capaces de inducir inmunidad, pero a veces no generan respuestas inmunes suficientemente potentes. La mayoría de los prototipos en desarrollo codifican por la proteína S del virus. El ADN debe ser administrado mediante electroporación para ser introducido en la célula. El ARN suele encapsidarse en nanopartículas, mediante lipopartículas generalmente para ser internalizado en las células. Estos prototipos son muy seguros y su producción es sencilla, así como el escalado, lo que representa grandes ventajas para el desarrollo rápido y la urgencia que supone la obtención de una vacuna frente a SARS-CoV-2. Sin em-

bargo, no se ha aprobado su uso para ninguna vacuna hasta el momento.

- Vectores virales: en este tipo de modelos, de entre los genes de SARS-CoV-2, el que codifica por la proteína S se inserta en vectores virales infecciosos que se utilizan como transportadores del gen, que es vehiculizado y expresado en el interior de la célula. Los vectores virales más utilizados son poxvirus (MVA, virus de Ankara modificado), sarampión y distintos adenovirus (AD5, Chimp-Adeno). Algunos de estos vectores son replicativos e inducen respuestas más potentes, pero requieren más estudios de seguridad. La duda que se plantea con este tipo de vacunas es el impacto de la respuesta frente al vector y si puede afectar a la respuesta frente al inserto.

En estos momentos se están desarrollando muchos prototipos. La mitad corresponden a la categoría de vacunas novedosas, como son las de vectores virales y ácidos nucleicos libres; un tercio son proteínas solubles y solo media docena de prototipos se basan en los modelos más clásicos de virus atenuados o inactivados.

Las agencias reguladoras de todo el mundo han generado todo un procedimiento en el desarrollo de vacunas, ya que deben valorar su seguridad, toxicidad y eficacia, para lo que tienen protocolos muy estrictos para aprobar una vacuna apta para el mercado. Y ya que se trata de un medicamento que se utiliza en población sana, en ocasiones de manera masiva, los efectos secundarios no son tolerables en el mismo grado en que se autoriza un fármaco.

### Proceso de elaboración

Este proceso de elaboración de vacunas se puede realizar en las siguientes etapas o fases, que aparecen recogidas en la figura 2.

- Fase de ciencia básica: para el desarrollo de una vacuna eficaz, lo primero es definir un elemento del patógeno que induzca una potente respuesta del SI capaz de generar memoria. Esta primera fase se lleva a cabo mediante investigación básica, realizando estudios preliminares en el laboratorio mediante cultivos celulares. Una vez identificados los antígenos más inmunógenos, se deben caracterizar de manera exhaustiva para conocer todas sus propiedades fisicoquímicas, funcionales e inmunogénicas. A continuación, se deben purificar para aislarlos de otros componentes y se determinan las especificaciones de la vacuna. Finalmente, se decide la formulación, incluyendo los excipientes y adyuvantes más adecuados para mejorar la respuesta inmune.
- Fase de ensayos preclínicos: este tipo de estudios se realizan en modelos animales, generalmente ratones o monos, y permiten evaluar la seguridad de la vacuna y su capacidad de generar una respuesta humoral y/o celular adecuada. Los resultados obtenidos durante estos estudios avalan la investigación posterior de la eficacia y seguridad de la vacuna en humanos.
- Producción en condiciones aptas para el uso en humanos: durante la producción de la vacuna se deben seguir unos controles de calidad muy estrictos basados en buenas prácticas de manufactura, que aseguren la



**Figura 2.** Esquema básico de las fases del desarrollo de una vacuna. Tomada de <https://corrientealterna.unam.mx/ciencia/cuales-son-las-fases-de-desarrollo-de-una-vacuna/>.

consistencia de los lotes de producción y la estabilidad de las formulaciones durante el transporte y el almacenaje hasta su administración.

- Fase I de ensayos clínicos: consiste en probar la vacuna en un grupo reducido de no más de 100 adultos sanos, con el objetivo de determinar cuál es la seguridad de la vacuna y sus posibles efectos biológicos, incluida la inmunogenicidad. Durante esta fase se establece cuál es la dosis más segura, y cuál es la mejor vía de administración que, en el caso de una vacuna, suele ser por vía parenteral
- Fase II de ensayos clínicos: en la cual la vacuna es administrada a un grupo mucho más amplio de personas, generalmente entre 200-500 individuos sanos con el objetivo de comprobar la seguridad y la eficacia de la vacuna. Al aumentar el número de participantes, es posible determinar si la dosis y la vía de administración seleccionada son realmente las más adecuadas.
- Fase III de ensayos clínicos: son estudios multicéntricos que incluyen un mayor número de voluntarios, siguiendo criterios de inclusión en el estudio menos estrictos, con el objetivo de disponer de una muestra más representativa de la población general. Pueden ser varios miles de pacientes pertenecientes a distintos países, a distintos grupos de edad y también con factores de riesgo para la enfermedad, que se dividen en dos grupos: uno de ellos recibe la vacuna y el otro recibe un placebo que no tiene actividad farmacológica. Esta fase es previa a la aprobación de la comercialización de una vacuna.

En el proceso para definir el prototipo y la fabricación de dosis necesarias, se necesita una gran inversión biotecnológica y comprende hasta dos etapas de regulación:

- Fase de producción y escalado: una vez mostrada la eficacia de la vacuna, viene la fase de producción a gran escala, que se realiza en factorías altamente especializadas que reúnen requisitos de control de calidad de producto.
- Fase IV postcomercialización: una vez aprobada la llegada de una vacuna al mercado, se continúa la monitorización de sus efectos sobre los individuos dentro de una población de uno o varios países. Este estudio permite identificar, además de la eficacia real de la vacuna, posibles efectos adversos no detectados en las fases anteriores, al disponer de una población más amplia y variada para su análisis.

Este sería el proceso de aprobación para cualquier tipo de vacuna; pero ante la gravedad de la pandemia COVID-19 que estamos sufriendo y sus repercusiones sanitarias y económicas, ha existido y existe un debate, sobre una posible aceleración del proceso de desarrollo, aprobación y comercialización de una posible vacuna frente a SARS-CoV-2<sup>11</sup>.

Entre otros frentes, están cuestiones como la bioética en el proceso científico, así como la posible regulación de ensayos basados en la infección controlada en humanos; el acceso equitativo a una posible vacuna; la capacidad de la industria de fabricarla a gran escala; las garantías de que llegue a la todo el mundo; etc. y el protagonismo de las patentes, las licencias y los precios si la vacuna consigue desarrollarse con éxito.

La OMS ha recordado los aspectos regulatorios que deben considerarse en el desarrollo de una vacuna frente al nuevo coronavirus<sup>12</sup>. En una reciente reunión de la Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias (ICMRA), que agrupa entre otras a la OMS, FDA y EMA, se analizaron las etapas que podrían obviarse en este desarrollo<sup>13</sup>, que no siempre tuvieron un acuerdo unánime. Según estas directrices, el paso a fases de ensayo en humanos pudo llegar a iniciarse, sin realizar estudios previos en animales, siempre que la seguridad estuviera garantizada. De hecho, tanto el prototipo de Cansino de la Academia de Ciencias China, como el de los NIH de EEUU con Moderna, han realizando estos estudios en paralelo al ensayo fase I en humanos.

Todos los estudios hablan de un mínimo de 18 meses para el desarrollo y puesta en el mercado de una vacuna frente a la COVID-19. Pero se han buscado vías para agilizar los pasos regulatorios y acelerar la aprobación de los distintos prototipos que han estado en marcha. Por supuesto, se han tenido en cuenta los estándares de calidad y seguridad y evaluado siempre la eficacia.

Los prototipos más avanzados son muy seguros y escalables a grandes producciones y, probablemente por este motivo, han sido seleccionados frente a los modelos clásicos para poder ser utilizados en humanos en caso de emergencia.

En la figura 3, se resumen los grupos de vacunas que se han desarrollado frente a la COVID-19 y como funcionan.

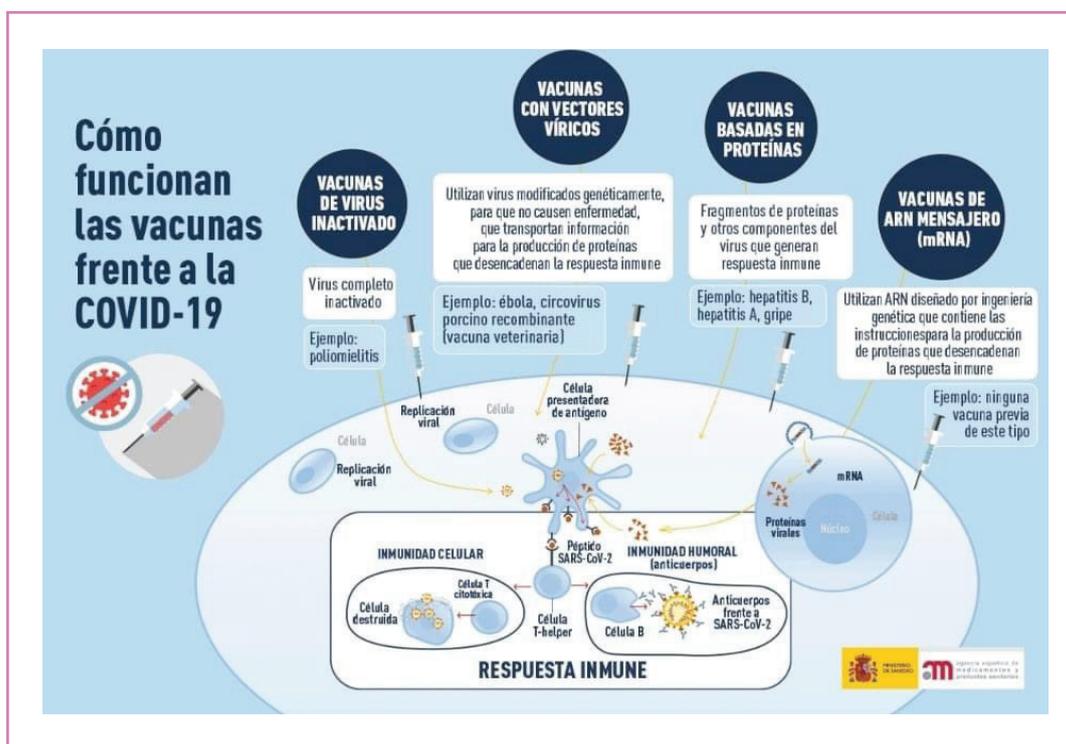


Figura 3. Esquema de los diferentes desarrollos de vacunas y su funcionamiento. Fuente: Ministerio de Sanidad.

**Secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 y vacunas actuales**

Todos los seres vivos estamos formados por diferentes tipos de macromoléculas, que incluyen los glúcidos, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos. Estos últimos están formados por la repetición de unidades básicas, llamadas nucleótidos, que se unen formando largas cadenas. Los ácidos nucleicos tienen una importante función, ya que contienen el código genético necesario para el desarrollo y funcionamiento de todos los seres vivos. Es decir, para la vida. Existen dos tipos principales de ácidos nucleicos: el ácido desoxirribonucleico (ADN), formado por dos cadenas de nucleótidos entrelazadas que forman una estructura de doble hélice; y el ácido ribonucleico (ARN) que está formado por una única cadena. La estructura básica de los ácidos nucleicos, el nucleótido, está siempre formada por

tres elementos: un glúcido, una base nitrogenada y un grupo fosfato. Las bases nitrogenadas son las que diferencian unos nucleótidos de otros y, en el caso del ADN, pueden ser: adenina o A, timina o T, citosina o C y guanina o G.

La secuenciación genética es, por tanto, la determinación del orden de nucleótidos en una molécula de ácido nucleico mediante procesos físicoquímicos. La secuenciación genética es una tecnología que permite conocer y descifrar el código genético que tienen todos los seres vivos. Por lo que se trata de leer ese código, que contiene la información imprescindible para su desarrollo y funcionamiento, como si de un libro de instrucciones genéticas se tratase. Estas señas de identidad, que definen las características y la firma genética de los organismos biológicos, vienen inscritas en moléculas llamadas ácidos nucleicos, que están formadas por nucleótidos.

La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 ha sido desde su descubrimiento uno de los principales objetivos, ya que es la puerta de entrada para poder conocerlo y combatirlo. A lo largo del año 2020 se han conseguido secuenciar miles y miles de genomas completos del coronavirus, gracias al análisis de muestras de pacientes afectados por la COVID-19. Lograr esta secuenciación es fundamental para conocer mejor el virus y definir sus características y comportamiento.

También permitió clasificarlo, definirlo, e incluirlo como un nuevo miembro de las familias de virus ya conocidas, bautizándolo como SARS-CoV-2. Además, ha permitido averiguar su origen, saber cómo se transmite, investigar su capacidad de difusión y contagio y lograr información necesaria para el futuro desarrollo de fármacos y vacunas.

En la actualidad, los centros de investigación son capaces de hacer secuenciación genética. Hay diferentes tecnologías para llevarla a cabo. La secuenciación de Sanger fue una de las primeras en desarrollarse y para automatizar el proceso de secuenciación que se conoce hoy sigue siendo una referencia. A lo largo de los años han ido surgiendo nuevas tecnologías que permiten obtener más información del organismo secuenciado de manera más rápida. Algunas de las más destacadas son las tecnologías como: Illumina e IonTorrent -consideradas parte de la segunda generación de secuenciación genómica-, Pacific Bioscience y Oxford Nanopore -que forman parte de una tercera generación-.

La secuenciación genómica ha protagonizado uno de los grandes hitos científicos del siglo XXI, ya que la presentación del Proyecto Genoma Humano desveló nuestro código genético, ha revolucionado el estudio de nuestras características biológicas y la lucha contra diferentes enfermedades.

Entre las aplicaciones de la secuenciación están el mayor conocimiento de los orígenes de las especies, la detección precoz de síndromes y de genes asociados a enfermedades, y la identificación de personas en ciencia forense, entre otras.

Varios meses después de la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2, se empezaron a distribuir y a poner las vacunas contra la COVID-19. El día 5 de noviembre de 2020 eran varias decenas de vacunas frente al virus las que se encontraban en las fases I, II y III de ensayos clínicos. Por otra parte, seis de Rusia y de China las cuales se aplican en situaciones más restringidas<sup>14,15</sup>.

Las plataformas y estrategias tecnológicas que se pusieron en marcha han sido muy diferentes. Unas se encuadran en las denominadas tradicionales, que son las inactivadas y atenuadas, recientemente comercializadas recombinantes y de vectores; y otras que nunca se han utilizado masivamente ADN y ARN.

De la decena de vacunas en curso, cuatro utilizan una plataforma de vectores de adenovirus no replicantes, cuatro utilizan la tecnología clásica de la inactivación vírica, dos ARN mensajero envuelto en una

cobertura lipídica y una está basada en subunidades proteicas en forma de una nanopartícula recombinante con saponina como adyuvante<sup>16</sup>.

Cuatro de ellas pertenecen a la República Popular China -CanSino Biological de vectores no replicantes y Sinovac y Sinopharm de vacunas inactivadas-, una a la Federación Rusa -Gamaleya Research Institute de adenovirus Ad26 y Ad5 en esquema de prime-boost heterólogo-, otra al Reino Unido -formada por adenovirus de chimpancé del Oxford Vaccine Group/AstraZeneca-, tres a los EEUU Moderna -Inc de ARN mensajero, Johnson & Johnson y Novavax de nanopartícula recombinante-, una a India -Bharat Biotech, vacuna inactivada-, y finalmente la vacuna de Alemania y EEUU -Pfizer/BioNTech de ARN mensajero-. En fases previas se encuentran vacunas de subunidades proteicas (virus like particles)<sup>17,18</sup>. En estos se ha medido tanto la inmunidad humoral y la celular.

Para la primera se utilizan los anticuerpos de unión (binding) del tipo de IgG, IgM e IgA que se fijan a proteínas purificadas del virus SARS-CoV-2 (RBD y/o Spike) y se miden mediante técnica ELISA. También se detectan los anticuerpos neutralizantes IgG que determinan su capacidad funcional para evitar la infección del virus in vitro. Las respuestas celulares se analizan mediante la evaluación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ con la expresión de citoquinas que pueden condicionar respuestas Th1, como IL-2, INF- $\gamma$  y TNF-2 o respuestas Th2, es decir IL-4, IL-5 o IL-17, asociadas a fenómenos de inmunopatogenicidad<sup>19,20</sup>.

#### *Vacuna de Pfizer/BioNTech, Comirnaty*

La Vacuna de Pfizer/BioNTech. BNT162b2, es una vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteína de superficie spike encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis separadas por 21 días. Tiene una reactogenicidad sistémica de moderada intensidad tras la segunda dosis que es menor en los de más de 65 años. Induce buenas respuestas inmunes humorales que mejoran tras la segunda dosis, incluidos los mayores de 65. Las respuestas celulares son de los linfocitos CD4+ y CD8+ con un perfil polarizado hacia los linfocitos Th1.

Las vías respiratorias altas y bajas de los primates no humanos vacunados quedaban protegidas tras la inoculación del virus intratraqueal e intranasal. El almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas (-20°C) y es muy termosensible una vez descongelada, ya que solo se puede tener refrigerada sobre cinco días. La fase III ha incluido a 44.000 participantes de 18 o más años<sup>21-23</sup>.

#### *Vacuna de Moderna*

La vacuna Vacuna de Moderna, Inc. mRNA-1273, es una vacuna de ARNm que codifica la glicoproteína de superficie Spike encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis en los días 0 y 29. La vacuna produce efectos sistémicos en una alta proporción de vacunados, que aumentan tras la segunda dosis. Son menos frecuentes en los mayores de 55 años.

Induce producción de anticuerpos frente a la glicoproteína de superficie S tras la primera dosis, y anticuerpos neutralizantes tras la segunda en menores y mayores de 55 años, incluso frente al clado 614G del virus. Induce respuestas inmunes celulares CD4+ con perfil de citoquinas Th1.

En primates no humanos vacunados previene la replicación en vías respiratorias altas y bajas tras la inoculación del virus, sin respuestas Th2 que pudieran sugerir la aparición de cuadros de enfermedad pulmonar aumentada y asociada a la vacuna (VAERD, *Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease*).

En esta vacuna el almacenamiento debe hacerse a muy bajas temperaturas (-80°C), es muy termosensible una vez descongelada y se puede tener refrigerada durante 28-30 días. En su fase de desarrollo han participado 30.000 individuos mayores de 18 años<sup>24-27</sup>.

*Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19. AZD1222*

Es una vacuna en la que la glicoproteína S se vehiculiza en un adenovirus de chimpancé no replicante. Su esquema de vacunación es de dos dosis de 5x10<sup>10</sup> partículas víricas a los 0 y 28 días en voluntarios de 18 a 55 años. La reactogenicidad es ligeramente superior a la de la vacuna MenACYW-TT utilizada como placebo, mejora con paracetamol profiláctico, pero sin reducir la inmunogenicidad.

Esta vacuna produce anticuerpos frente a la proteína S y, tras la segunda dosis, anticuerpos neutralizantes en todos los participantes. Además, no se ha constatado interferencia entre la inmunidad previa antivector y la respuesta inmune a la primera y a la segunda dosis. Genera, también, respuestas inmunes celulares.

Los anticuerpos frente al vector generados tras la primera dosis no parecen influir en la respuesta humoral al *booster* homólogo, pero sí en la respuesta celular. En primates no humanos, la vacuna evita o reduce la replicación vírica en el tracto respiratorio inferior. Las condiciones de conservación son las habituales de los programas sistemáticos de vacunación. La fase III ha incluido a 30.000 participantes<sup>28</sup>.

*Vacuna de Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson*

La vacuna de Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson & Johnson Ad26.COV2.S es una vacuna en la que la glicoproteína de superficie S se vehiculiza en un adenovirus humano 26 no replicante, con un esquema de vacunación con una dosis de 5x10<sup>10</sup> partículas víricas.

El perfil de seguridad es aceptable, con menor reactogenicidad en mayores de 65 años. Una dosis de vacuna genera respuestas de anticuerpos neutralizantes en todas las edades, incluidos los individuos mayores de 65 años.

Induce, además, respuestas frente a los linfocitos CD4+ Th1 y CD8+ T, sin respuestas Th2 y en los animales vacunados no se aprecia, tras la inoculación del virus, una expansión de las respuestas neutralizantes y

de células T, lo que sugiere una mínima o ausente replicación vírica en tracto respiratorio superior e inferior. Las condiciones de conservación son las habituales. La fase III del ensayo clínico esta formada por 60.000 participantes<sup>29,30</sup>.

*Vacuna Novavax*

La Vacuna Novavax NVX-CoV2373 es una vacuna de nanopartículas que ha sido construida con la proteína S íntegra obtenida por técnicas recombinantes en baculovirus infectante de células de insecto *Spodoptera frugiperda*. Incluye como adyuvante una saponina Matrix-M1, con un esquema de vacunación es de dos dosis separadas por tres semanas.

La vacuna tiene un buen perfil de seguridad y genera respuestas de anticuerpos neutralizantes superiores a los que presentan los convalecientes de COVID-19. Además, induce adicionalmente respuestas celulares con perfil de citoquinas Th1. También permite observar si, tras una prueba de la inoculación del virus en primates no humanos, es muy escasa la presencia de virus replicante en el tracto respiratorio inferior y nula en el superior. Además, las condiciones de conservación de la vacuna son las habituales para las vacunas de los programas poblacionales (2-8°C)<sup>31,32</sup>.

### Intercambiabilidad de las vacunas

Actualmente, los investigadores están llevando a cabo diferentes estudios y ensayos para contar con la evidencia suficiente que avale el uso de los diferentes tipos de vacunas contra el coronavirus. Hasta el momento no se cuenta con la evidencia científica suficiente para determinar la intercambiabilidad de los distintos tipos de dosis de las vacunas contra la COVID-19

Por ejemplo, el gobierno inglés ha advertido, ante una situación de riesgo inminente, del uso de una segunda dosis de otra vacuna, si la primera no estuviera disponible para la segunda administración. Ahora bien, no se recomienda optar por esta opción, ya que hasta el momento no hay pruebas que confirmen esta alternativa, si bien se están realizando estudios.

El Reino Unido autorizó el uso de emergencia de las vacunas Pfizer/BioNTech y la de la Universidad de Oxford/AstraZeneca con 28 días de diferencia entre una y otra.

En la actualidad, como en cualquier tipo de vacuna cuando se inicia ésta, se recomienda iniciar con una determinada marca y terminar con la misma marca, hasta que no haya más estudios que respalden la intercambiabilidad de las vacunas independientemente de su origen, ya que no está estudiada la respuesta inmune. Cuando eso se demuestre, va a haber evidencia científica de que se pueda empezar con una y terminar con otra marca comercial. No serían los efectos adversos los que contraindican la intercambiabilidad, sino la potencia de la respuesta inmune.

El gobierno británico solo respaldó el uso de dosis de vacunas de distinto diseño ante una situación de altísimo riesgo. Esto es así porque el organismo que trabaja sobre las vacunas (Vaccine Taskforce) y que

depende del gobierno del Reino Unido, indica que probarían administrar una dosis de un tipo de vacuna y luego un refuerzo con otro tipo diferente; ya que todas las vacunas aprobadas necesitan dos dosis para ser más efectivas en la prevención del nuevo coronavirus.

Debido a que las vacunas funcionan de diferentes maneras, recibir dosis de diferentes marcas podría maximizar la respuesta inmunológica y brindar una protección mejor y más duradera, a través del método conocido como *prime-boost* heterólogo.

Por otra parte, no es recomendable intercambiar o cambiar vacunas, principalmente porque el diseño de fabricación de las mismas es muy diferente. Debido, por ejemplo, a que la inglesa y la rusa están desarrolladas con vectores, en los cuales lo que se pretende es engañar al organismo con un adenovirus que entra con una proteína en su interior y que va a producir los anticuerpos.

Las dos vacunas norteamericanas son diferentes, ya que tienen una pequeña porción de la nanoglicoproteína del helicoide del ARN y lo inyectado con la vacuna, es lo que hace que se empiecen a producir anticuerpos.

La vacuna china, que utiliza el sistema tradicional de fabricación de vacunas donde los virus están atenuados, no se podrá intercambiar. Quien se ponga la primera dosis de una vacuna debe completarla con la argumentación científica de la segunda dosis de la misma vacuna, ya que incluso puede ocasionar un determinado daño al sistema inmune.

Los especialistas en vacunas, por ahora, solo recomiendan la utilización de un solo tipo de vacuna para evitar cualquier tipo de daño que se pueda generar en el sistema autoinmune.

En todas las vacunas del calendario no siempre están las mismas marcas de vacunas y no hay problema con la intercambiabilidad, por lo tanto, seguramente en un futuro no muy lejano, si la evidencia lo respalda, habrá información para la intercambiabilidad con respecto a estas vacunas.

Cabe recordar que la tecnología que utiliza Pfizer es la del ARN que introduce en el cuerpo una secuencia que contiene instrucciones genéticas para que las propias células de la persona produzcan los antígenos y genere una respuesta inmunitaria. Por otro lado, la de Oxford inyecta el gen del coronavirus en las células humanas para producir la proteína de la espícula de la COVID-19, única, ante la cual el sistema inmunológico desarrolla una respuesta si el virus real ingresa al cuerpo.

### Estrategias en la vacunación

Se están siguiendo diferentes estrategias durante la vacunación frente a la COVID-19. Hay países, incluido el nuestro y también algunas comunidades autónomas, que, ante la llegada de las dosis de vacunas, apuestan por vacunar con la mitad de las dosis y reservar las siguientes para la segunda dosis. Mientras que, en otras, apuestan por vacunar con todas las dosis que llegan y vacunar a todas las personas que se pueda y esperar a

la segunda dosis con la llegada de nuevas remesas de dosis. Ahora bien, no sabemos que pasaría ante un problema logístico y de distribución de nuevas dosis.

En la vacuna de Pfizer/BioNTech se recomienda que la segunda dosis se administre a los 21 días, pero, ante cualquier problema que pudiera existir en los retrasos de entregas de estas vacunas, la segunda dosis ha de ponerse como máximo hasta los 42 días posteriores a la primera dosis. Así, el laboratorio se evitaría problemas de reclamaciones posteriores.

Al verificarse para algunas variantes del SARS-CoV-2, las vacunas en uso pueden verse afectadas en la protección que confieren. Un grupo de trabajo en Texas ya había propuesto los resultados de una vacuna de ARNm que codifica la glicoproteína S e induce la producción de anticuerpos neutralizantes en concentraciones similares a las de un panel de suero de personas convalecientes de la COVID-19. Esa vacuna, BNT162b2, en un ensayo clínico es fase II/III, mostró una protección del 95% frente a la COVID-19 en voluntarios mayores de 16 años que recibieron las dos dosis de la vacuna.

La forma que han llevado a cabo su estudio fue generando una cepa isogénica Y501 del virus SARS-CoV-2 con el esqueleto de la N501, que es de la que también procede la glicoproteína S de la vacuna BNT162b2. La enfrentaron al suero de 20 participantes, extraído de dos a cuatro semanas después de recibir dos dosis de la vacuna separadas por tres semanas mediante el test de neutralización por reducción de placa (PRNT50). En esa investigación se afirma que no existe reducción en la actividad de neutralización frente al virus portador de la mutación Y501. El virus Y501 no incluye todo el conjunto de mutaciones de las actuales cepas del Reino Unido y de Sudáfrica. De hecho, los autores piensan que la neutralización de ese virus por el suero humano es consistente con la neutralización de un panel de 15 pseudovirus portadores de glicoproteínas con mutaciones encontradas en otras cepas circulantes de SARS-CoV-2.

Con la aparición de estas nuevas variantes del SARS-CoV-2 en el Reino Unido, Sudáfrica, Brasil, etc, que comparten múltiples mutaciones en la glicoproteína de superficie spike mediante sustituciones N501Y, ha aumentado la preocupación, dado que se localiza en el "*Receptor binding domain*", que es el elemento mediante el que el virus penetra en la célula y hacia donde se dirigen los anticuerpos neutralizantes. Esa variante mejora la unión del virus SARS-CoV-2 al receptor celular ACE2 y se está diseminando a escala mundial con gran rapidez.

Así, la evolución permanente del virus precisa de una monitorización evolutiva continua de los cambios, a efectos de una buena protección de la vacuna. Esta vigilancia debe ir acompañada de la pertinente preparación por si fuera necesario un cambio en la composición de la vacuna, que estaría facilitada por la flexibilidad de la tecnología del ARN mensajero.

### Conclusiones

En nuestro país, desde la Asociación Española de Vacunología se ha elaborado un documento con una serie

de argumentos a favor de la vacunación frente a la COVID-19, que es un decálogo para argumentar la tan necesaria vacuna, que es la única herramienta preventiva que se tiene para intentar finalizar la pandemia (figura 4).

Así, las diferentes vacunas se van suministrando y van llegando paulatinamente a todos los países, según se van aprobando por las diferentes agencias regulado-

ras internacionales y nacionales. Como vemos, todavía quedan muchas incógnitas por resolver con respecto al SARS-CoV-2, pero podemos estar seguros de que, gracias a los avances científicos que se están produciendo a nivel mundial por parte de todos los equipos de investigación que están trabajando, todas estas respuestas se irán aclarando.

## DECÁLOGO A FAVOR DE LAS VACUNAS FRENTE A LA COVID-19

Asociación Española de Vacunología

- 1

**Las vacunas son una de las herramientas preventivas más importantes** de la historia de la humanidad, ya que **salvan vidas** evitando enfermedades y sus complicaciones.
- 2

**La vacunación es la siguiente medida preventiva** que debemos incorporar a la estrategia frente a la COVID-19 junto con la higiene de manos, el uso extendido de la mascarilla y el distanciamiento social.
- 3

**Las vacunas** frente a la COVID-19 aprobadas por las agencias reguladoras **cumplen las dos características fundamentales** que permiten su aplicación a la población: **seguridad y eficacia**.
- 4

**La rapidez en el desarrollo de la vacuna no compromete su seguridad.** Los avances han sido posibles gracias a la priorización del esfuerzo y el trabajo conjunto de todos los implicados: científicos, administraciones públicas, agencias reguladoras de medicamentos y fabricantes de vacunas.
- 5

**Las agencias reguladoras de medicamentos trabajan con rigor y responsabilidad** para asegurar que todos los medicamentos o productos sanitarios cumplan con los estándares de calidad y seguridad.
- 6

**Vacunarse es un acto solidario**, además de una acción individual que resolverá un problema global, y un gesto de gratitud hacia los que de manera altruista han participado en su desarrollo en los ensayos clínicos.
- 7

**Vacunarse es un acto de responsabilidad.** Solo venceremos al virus si apostamos por la perspectiva comunitaria.
- 8

**La vacunación es una gran inversión en salud** que dará un respiro al sistema sanitario, conteniendo el gasto tan necesario como importante, que ha supuesto esta pandemia.
- 9

**Las vacunas ayudarán a mejorar la asistencia de otras enfermedades** agudas y crónicas, es decir, minimizarán los efectos indirectos de la COVID-19.
- 10

**La vacunación** de todas las poblaciones frente a la COVID-19 **es el camino más rápido para poner fin a la pandemia.**

**Figura 4.** Decálogo de la Asociación Española de Vacunología con respecto a las vacunas de la COVID-19. Fuente: Asociación Española de Vacunología.

# ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):224-227



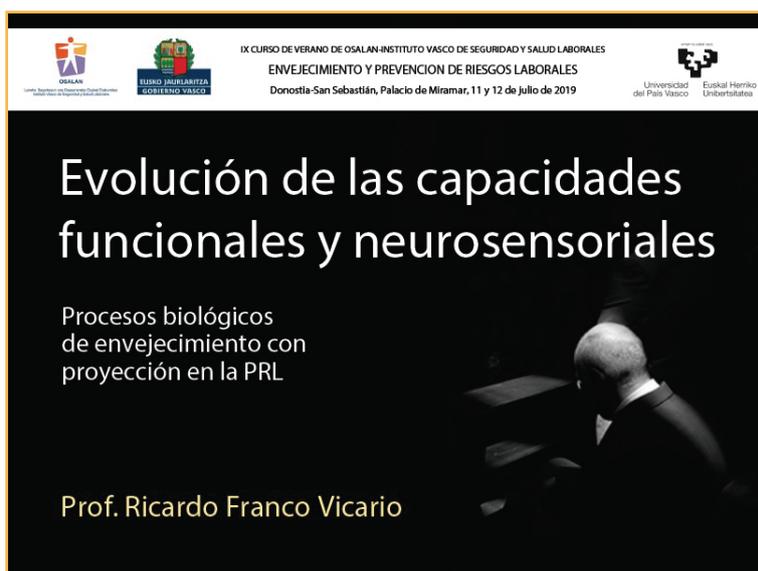
## Evolución de las capacidades funcionales y neurosensoriales. Procesos biológicos de envejecimiento con proyección en la prevención de riesgos laborales (PRL)

Gaitasun funtzionalen eta neurosentsorialen bilakaera. Laneko arriskuen prebentzioan proiektzioa duten zahartze-prozesu biologikoak

Evolution of functional capacities and neurosensoriale. Biological processes of aging with projection in the prevention of occupational risks

*El presente texto se ha extraído de la presentación 'Evolución de las capacidades funcionales y neurosensoriales. Procesos biológicos de envejecimiento con proyección en la prevención de riesgos laborales (PRL)' que el presidente de la Academia de Ciencias*

*Médicas de Bilbao (ACMB), Ricardo Franco Vicario, protagonizó en el Palacio de Miramar de Donostia-San Sebastián con motivo del IX Curso de Verano de Osalan-Instituto Vasco de Seguridad y Salud Laborales. (Figura 1)*



**Figura 1.** Imagen de la presentación de Ricardo Franco Vicario.

Eguerdi on, guztioi, entzule agur garriak  
Buen mediodía para todos, querido auditorio.

Lo primero, mila esker, gracias a Osalan y en concreto, al Dr. Javier Inda Ortiz de Zarate, responsable del Centro Territorial de Bizkaia, por su amable invitación a este IX Curso de Verano en torno al Envejecimiento y Prevención de Riesgos Laborales (PRL).

El tema que se me ha solicitado lo han titulado: *'Evolución de las capacidades funcionales y neurosensoriales en el proceso de envejecimiento'*.

Yo no estoy muy seguro, como dice Javier González Martín, titulado su libro, que envejecer sea bueno para la salud, aunque la alternativa, morir, tampoco me convence.

Y no estoy seguro por las propias características del proceso de envejecimiento:

1. Es el principal factor de riesgo para la mortalidad del organismo.
2. Introduce cambios bioquímicos en la composición de los tejidos (aumento de la pigmentación de la piel, modificación en la matriz extracelular y en el tejido conectivo).
3. Progresivo deterioro físico del organismo (cambios en la vitalidad, frecuencia cardíaca, descenso de la velocidad de filtración glomerular...).
4. Incremento de la incidencia de muchas enfermedades.

La perspectiva histórica actual en cuanto a la esperanza de vida, ha supuesto una auténtica revolución, demográfica, social, política y científica.

Los vascos, junto a los japoneses, somos los ciudadanos más longevos y esta ganancia en expectativa de vida se ha producido a partir del siglo XX y XXI, gracias a:

- La mejora de las condiciones higiénicas. Es decir, a la salud pública.
- La refutación de la teoría del miasma (mal aire) e implantación de la idea de la responsabilidad de los microorganismos patógenos (1880) en las enfermedades infecciosas.
- El descubrimiento y desarrollo de los antibióticos.
- Las vacunas.
- La accesibilidad a las prestaciones asistenciales y la universalización de la cobertura sanitaria (al menos en los países desarrollados).
- La reducción drástica de la mortalidad infantil.

Actualmente una de cada 10.000 personas de los países industrializados disfruta de la condición de centenaria. El escenario del estado español para 2025 nos mostrará que existirán más de ocho millones de personas de más de 65 años y una expectativa de vida en el momento del nacimiento de 82 años.

Superadas las tasas de morbi-mortalidad de las enfermedades infecciosas, a medida que envejecemos, la espada de Damocles de la especie humana (obviadas las catástrofes naturales, las guerras..., o como decía el premio Nobel Camilo José Cela: *"salvo incendio, chancro o accidente"*), se cumple la sentencia de William Osler que afirmó que *"la edad del hombre es la de sus arterias"*.

### ¿De qué nos morimos hoy, pues?:

El cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la gripe y el Alzheimer, figuran entre las principales causas.

Y como vivimos más, enfermamos más. Entre los 70 y los 85 años, un alto porcentaje de la población se convierte en pluripatológica, dependiente que, dicho sea de paso, genera un gasto a las arcas del Estado que pronto será insostenible.

Pero como dijo hace más de 80 años, Max Planck, *"la ciencia avanza funeral tras funeral"*, lo cual ha generado la fantasía colectiva de la inmortalidad y el desarrollo de sociedades como la Academia Americana de Medicina Antienvejecimiento. Fundada en 1922 por los Dres. Ronald Olatz y Robert Goldman, esta entidad cuenta con más de 20.000 miembros de más de 100 países y busca desarrollar tecnología para detectar, prevenir y tratar enfermedades asociadas al envejecimiento y promover la investigación de métodos para retardar y optimizar el proceso de la senectud humana. Todos sus avances científicos los pueden ustedes encontrar en la publicación *International Journal Anti-Aging Medicine*.

Nadie se quiere morir, salvo las 3.600 personas que se suicidan cada año en España.

Haciendo una breve digresión acerca del ancestral anhelo humano de la inmortalidad, hace poco tuve la ocasión de participar como crítico en la presentación de un libro titulado: *'Aspectos jurídico-científicos de la criónica en seres humanos, el derecho a vivir después de la muerte'*, que me provocó una especie de catarsis reflexiva acerca del mundo surrealista que se nos avecina y que puede superar gracias al poema del gran periodista, escritor y poeta Manuel Alcántara, fallecido el 17 de abril de este año 2019:

*«Cuando termine la muerte,  
Si dicen: ¡A levantarse!,  
a mí que no me despierten»*

Hasta la fecha se desconoce el mecanismo por el cual envejecemos.

Circulan por ahí ocho teorías al respecto. A algunas las clasifican como estocásticas, ya que propugnan que los procesos que determinan el envejecimiento ocurren de modo aleatorio (75%). A otras les otorgan la condición de no estocásticas porque obedecen a normas genotípicamente predeterminadas (25%).

Voy a intentar hacer una fusión doctrinal que resulte comprensible, una especie de "cocina de fusión" apetecible y digerible.

Harman, en 1956, lanzó la teoría de los radicales libres o de la peroxidación, que es equivalente a la teoría del daño genético acumulado.

Los radicales libres son el bioproducto del metabolismo normal y de insultos ambientales (lo epigenético). El exceso de estos radicales libres limitaría la capacidad de autorreparación celular, causando su muerte o impidiendo su capacidad de división. En definitiva, el denominado límite de Hayflick, número de duplicaciones que puede sufrir una célula eucariota antes de entrar en la senescencia y que está condicionado al acortamiento de los telómeros en el ADN.

Y, aquí, entra en juego el famoso gen P53, denominado también guardián del genoma, al ser una proteína supresora de la formación de tumores que interviene sinérgicamente con la telomerasa, regulando no solo el ritmo de envejecimiento, sino la posibilidad de que se desarrollen o no algunos cánceres. Es decir, que el P53 es policía y asesino al mismo tiempo.

Esto que les estoy contando del P53 es un asunto de palpitante actualidad.

En efecto, este pasado 1 de julio conocimos que investigadores del Instituto Estatal del Cáncer de Sao Paulo (Brasil), liderados por Erik Strassus, han conseguido usar un virus manipulado genéticamente con el P53 para destruir células tumorales en ratones con cáncer de próstata, neoplasia que, como ustedes saben, está muy ligada a la edad y al envejecimiento.

La telomerasa es una enzima formada por un complejo proteína-ácido ribonucleico, con actividad polimerasa, que replica en ADN en los extremos de los cromosomas eucarióticos y permite el alargamiento de los telómeros.

Por lo tanto, la telomerasa regula no solo el ritmo de envejecimiento sino la posibilidad de que se desarrollen o no algunos cánceres. Existen cuatro escenarios posibles (tabla I).

La progeria o Síndrome de Hutchinson-Gilford es un trastorno genético, progresivo y muy raro, que acelera el envejecimiento de los niños y los mata antes de los 20 años de vida. Esta enfermedad, gracias a sus características propias, nos ha enseñado mucho acerca del papel de las telomerasas, el cáncer y el envejecimiento.

<p><b>Telomerasa normal</b> = envejecimiento progresivo</p> <p><b>p53 normal</b> = riesgo de cáncer normal</p>	<p><b>Telomerasa sobreexpresada</b> = envejecimiento ralentizado y riesgo de cáncer aumentado.</p> <p>Conclusión: no hay aumento de la longevidad.</p>
<p><b>p53 sobreexpresado</b> = riesgo de cáncer disminuye y envejecimiento acelerado debido a una mayor destrucción de los telómeros.</p> <p>Conclusión: no hay aumento de la longevidad.</p>	<p><b>Telomerasa sobreexpresada y p53 sobreexpresado</b> = envejecimiento ralentizado y riesgo disminuido de cáncer.</p> <p>Conclusión: potencial aumento de la longevidad.</p>

**Tabla I.** Mecanismos de envejecimiento.

### Tipos de cambios con el envejecimiento.

Los cambios que se producen con el envejecimiento favorecen la aparición de la fragilidad, concepto que se define como una reserva orgánica escasa asociada a un elevado riesgo de vulnerabilidad.

Por ello, el concepto de anciano frágil viene ligado a la edad y, desde el punto de vista técnico, define a los sujetos especialmente predispuestos al fracaso orgánico ante cualquier circunstancia lesiva.

Las personas mayores son identificables por su fisionomía y por la configuración general de su cuerpo. A pesar de los intentos, fantásticos en algunas ocasiones, de la cirugía plástica y estética: eso que en el lenguaje coloquial se llama "tuneado con chapa y pintura".

Se pierde estatura a partir de los 40 años, un centímetro por década, atribuible a la pérdida de masa ósea, a la desecación de los discos intervertebrales y a la reducción en altura de los cuerpos de las vertebrales. Hay una redistribución del tejido adiposo con tendencia a fijarse de forma centrípeta en el tronco. Se pierde masa muscular (sarcopenia); se altera el índice graso/

masa noble (magra) y se pierde agua, sobre todo intracelular.

En definitiva, el envejecimiento es un proceso progresivo, endógeno y deletéreo para el individuo en el que nos oxidamos, nos arrugamos y nos encogemos.

Respecto a los cambios que se producen con el envejecimiento, puede ocurrir:

1. Pérdida total de determinadas funciones. El ejemplo más claro es la pérdida de la capacidad reproductora en la mujer tras la menopausia.
2. Cambios funcionales secundarios a otros estructurales. Un ejemplo de ello sería la pérdida progresiva en el funcionalismo renal secundaria a la disminución de la población de nefronas.
3. Pérdidas o limitaciones funcionales sin alteraciones estructurales demostrables. Verbigracia: reducción en la velocidad de conducción de la fibra nerviosa periférica sin acompañamiento de cambios morfológicos detectables en el nervio.
4. Cambios secundarios a fallos o interrupción en los mecanismos de contrarregulación: aumento

de los niveles de gonadotropinas en la mujer climática; peor respuesta de los barorreceptores, que justificaría la facilidad para la hipotensión ortostática en los ancianos; alteraciones de los quimiorreceptores y de la termorregulación.

5. Respuestas por exceso con aumento de la función, cuyo paradigma sería el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina (SIADH), que conduce a la hiponatremia, la hipotensión, la hipovolemia y sus consecuencias hemodinámicas y cerebrales.
6. Cambios que solo trascienden cuando aumenta la demanda. Es decir, no se producen en condiciones basales. Ejemplo de ellos son la presbicia, la presbiacusia o la falta de respuesta taquicardia al ejercicio.

Ustedes se preguntarán ¿y hasta cuando podemos vivir?

Hay personas que viven 122 años y fumando. Un gran ejemplo es Santiago Carrillo que falleció un 18 de septiembre de 2012 a los 97 años de edad.

Mi primer consejo es que no fumen y se mantengan delgaditos y activos. Presten atención a lo que a continuación voy a exponer respecto a los beneficios de la restricción calórica para un envejecimiento saludable.

McCay et al (1935) comunicó por primera vez el efecto de la restricción calórica sobre la prolongación de la vida en roedores. Posteriormente, cientos de estudios demuestran que la restricción calórica ralentiza el envejecimiento en levaduras, moscas, gusanos y peces.

En la actualidad se está investigando en monos Rhesus y en humanos y los hallazgos no pueden ser más prometedores.

Las personas niponas, centenarias de la región de Okinawa, siguiendo a pies juntillas el principio de Confucio de “evitar comer hasta saciarse”, junto con un estilo de vida relajado y activo, corroboran en vivo y en directo las ideas primigenias de McCay. Estos “*matusalenes*” amarillos se alimentan a base frutas, verduras, hierbas, algas y pescado. Apenas prueban la carne y nada de leche ni de azúcar.

La restricción calórica viene definida como aquella alimentación que induce subnutrición, pero nunca malnutrición (dieta equilibrada, pero con menor cantidad de alimentos) es un mecanismo adaptativo evolutivo que protege a los individuos en tiempo de hambruna, permitiendo sobrevivir con escasos recursos energéticos.

- Amplía la esperanza de vida en un 30 o 40% si se inicia en la juventud y en un 20% si se inicia en la edad adulta.
- La restricción óptima consiste en rebajar entre un 30 y un 60% de las calorías, siempre y cuando se asegure un contenido esencial de nutrientes.
- Existen fármacos y alimentos que mimetizan los efectos de la restricción calórica:
  - La rapamicina o Sirolimus (inmunosupresor).
  - El resveratrol (flavinoide polifenólico) que se encuentra en uvas, maní, frutos tipo bayas, responsable de la “paradoja francesa”.
- Metformina.

Los alimentos con poder antioxidante o alimentos sirt (porque activan la vía SIRT1), son precisamente los que contiene la dieta mediterránea y la japonesa de la región de Okinawa. Algunos ejemplos serían: la haba de soja, tofu, manzana, fresas, uva, caqui, col rizada, repollo, frijoles, cebollas, alcaparra, cacao, cúrcuma, jengibre...

Existen dos oligoelementos a los que se les atribuye un papel coadyuvante anti envejecimiento como son el cinc y el selenio.

También se ha investigado el rol de ciertas hormonas al respecto: la hormona de crecimiento, la testosterona, los estrógenos, la progesterona y la dehidroepiandrosterona (DHEA).

Los mecanismos por los cuales la restricción calórica es eficaz contra el envejecimiento son los siguientes:

- Mejora la eficiencia del metabolismo de los lípidos.
- Disminuye el peso corporal y el volumen del tejido adiposo.
- Inhibe el depósito de lípidos en el tejido no graso.
- Disminuye el IGF1 en un 25%.
- Disminuye los niveles de leptina en un 50%.
- Aumenta los niveles de adiponectina.
- Aumenta la sensibilidad a la insulina.
- Disminuye la temperatura corporal.
- Inhibe la inflamación.

Para finalizar, un poco de poesía, que como diría Gabriel Celaya, el gran poeta guipuzcoano, es un “*arma cargada de futuro*”.

He elegido tres autores: Gloria Fuertes, Alberto Cortez y José Saramago.

Empecemos por Gloria:

«Y ahora,  
a envejecer bien  
como el jerez.  
Ser también útil de viejo,  
ser oloroso,  
ser fino,  
no ser vinagre,  
ser vino»

Saramago nos dice en el comienzo de su poema sobre la vejez:

«¿Qué cuantos años tengo?  
¡qué importa eso!

¡Tengo la edad que quiero y siento!

La edad en que puedo gritar sin miedo lo que pienso...»

El gran cantante y poeta Alberto Cortez nos recuerda que la vejez:

«Me llegará lentamente  
y me hallará distraído  
probablemente dormido  
sobre un colchón de laureles.  
Se instalará en el espejo,  
inevitable y serena  
y empezará su faena  
por los primeros bosquejos...»

Milla esker, muchas gracias y como dijo Gandalf en el *Señor de los Anillos*: “No nos toca a nosotros decidir que tiempo vivir, solo podemos elegir que hacer con el tiempo que se nos ha concedido”.

# ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):228-235



## La imagen corporal, la alta costura y Cristóbal Balenciaga vistos por un neurólogo

Zarranz-Imirizaldu Juan-José<sup>a, b</sup>

(a) *Universidad del País Vasco (UPV/EHU). Catedrático Emérito. Departamento de Neurociencias. Leioa, España*

(b) *Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces. Barakaldo, España*

Recibido el 13 de agosto de 2020; aceptado el 4 de marzo de 2021

### PALABRAS CLAVE

Imagen corporal.  
Esquema corporal.  
Balenciaga.  
Alta costura.  
Moda.

### Resumen:

El autor tuvo la suerte inmensa de ser invitado por Cristobal Balenciaga a vivir en su apartamento de París, mientras hacía una estancia posdoctoral en varios hospitales de la capital francesa. Además de la gratitud y la amistad que se deriva de esa convivencia, otro posible vínculo entre un gran modisto y un neurólogo es el concepto de la imagen corporal, lo que el primero intenta enriquecer con sus creaciones y el segundo observa cómo se altera en algunos de sus pacientes. El objetivo de este artículo no es el de un análisis de la obra de Balenciaga, que corresponde a los especialistas en la alta costura, sino el aportar algunos detalles sobre su vida y su personalidad para resaltar sus extraordinarias cualidades y sugerir a los jóvenes que le tomen como modelo en estos tiempos de liderazgos desnortados.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

### GILTZA-HITZAK

Gorputz-irudia.  
Gorputz-eskema.  
Balenciaga.  
Goi-mailako jostintza.  
Moda.

### Gorputz irudia, goi jostintza eta Cristobal Balenciaga neurologo batek ikusi ditu

### Laburpena:

Egileak sekulako zorrea izan zuen Cristobal Balenciagak Pariseko bere apartamentuan bizitzera gonbidatu zuelako, Frantziako hiriburuko hainbat ospitaletan doktoretza ondoko egonaldi bat egiten zuen bitartean. Elkarbizitza horretatik eratorzen den esker onaz eta adiskidetasunaz gain, jostun handi baten eta neurologo baten arteko beste balizko lotura bat gorputzaren irudiaren kontzeptua da, lehenengoa bere sorkuntzekin aberasten saiatzen dena eta bigarrenak bere paziente batzuegan nola aldatzen den ikusten duena. Artikulu honen helburua ez da Balenciagaren lana aztertzea, goi-mailako jostintzako espezialistei baitagokie, baizik eta haren bizitzari eta nortasunari buruzko xehetasun batzuk ematea, haren ezaugarri apartak nabarmentzeko eta gazteei iradokitzeko eredutzat har dezatela lidergo apartekoen garai hauetan.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

**Body image, haute couture and Cristóbal Balenciaga seen by a neurologist****Abstract:**

The author had the immense luck of being invited by Cristobal Balenciaga to live in his apartment in Paris, while doing a postdoctoral stay in various hospitals in the French capital. In addition to the gratitude and friendship that derives from this co-existence, another possible link between a great couturier and a neurologist is the concept of body image, which the former tries to enrich with his creations and the latter observes how it is altered in some of his patients. The objective of this article is not to analyze Balenciaga's work, which corresponds to specialists in haute couture, but to provide some details about his life and personality to highlight his extraordinary qualities and suggest to young people that take as a model in these times of discouraged leadership.

© 2021 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

**KEYWORDS**

Body image.  
Body scheme.  
Balenciaga.  
Haute couture.  
Fashion.

**Introducción**

"Un modisto debe ser arquitecto para los planos, escultor para las formas, pintor para el color, músico para la armonía y filósofo en el sentido de la medida" (Cristóbal Balenciaga).

En esa frase de Balenciaga, mil veces repetida, se sintetiza, como solo él podía hacer, todas las cualidades que debe reunir un modisto para convertir la alta costura en arte. Nadie le igualó en esa capacidad.

Tuve el extraordinario privilegio de conocer personalmente a Cristóbal Balenciaga, quien me invitó a vivir en su apartamento de la Avda. Marceau de París en los años 1971-72, durante parte de mi estancia posdoctoral en varios hospitales de la capital francesa. Muchas veces le expresé en privado mi agradecimiento por su gesto de enorme amistad y generosidad.

Otras maneras, ya públicas, de darle las gracias han sido la dedicatoria de la primera edición del libro *Neurología* que edité en 1994 y la conferencia que con el mismo título que este artículo dicté en la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.

Sobre el contenido de esa conferencia, se basa el presente artículo que pretende, por una parte, rendir homenaje de admiración y amistad al indiscutido número uno mundial de la alta costura y, por otro, resaltar algunas de sus grandes cualidades personales que puedan servir de modelo a los jóvenes vascos y españoles, sea cualquiera su profesión.

Reflexionando muchas veces sobre la obra de Balenciaga pienso que otro posible nexo de unión, menos personal que la gratitud y la amistad, entre un maestro de la alta costura y un neurólogo está en algunos objetivos profesionales, como es el cultivo de la imagen corporal para el modisto y el estudio de sus trastornos para el neurólogo.

**El esquema y la imagen corporal**

La consciencia que tenemos de nuestro propio cuerpo, en la que intervienen componentes sensitivomotores, visuoespaciales y semánticos, es muy compleja<sup>1-10</sup>. Todo ello contribuye, a un tiempo, al

reconocimiento de cada una de las partes del cuerpo y de la cara, a la capacidad de localizarlas de una manera muy precisa en el espacio con los ojos cerrados, así como a una sensación global o integral de ser un individuo.

Hay, por tanto, componentes más bien perceptivos a los que se puede llamar esquema corporal y otros más conceptuales o cognitivos a los que se aplica mejor la expresión de imagen corporal.

McDonald Critchely<sup>1</sup> lo sintetizó de la siguiente manera: "Es la idea que un individuo posee de las propiedades físicas de su propia anatomía y que conlleva a la formación de la imagen de sí mismo".

Slade<sup>3</sup> concluyó: "La imagen corporal es una representación mental amplia de la figura corporal, su forma y tamaño, la cual está influenciada por factores históricos, culturales, sociales, individuales y biológicos que varían con el tiempo".

De esa manera, la imagen corporal pasa a ser una experiencia compleja, con elementos fijos anclados en memorias antiguas y otros cambiantes con el tiempo y las circunstancias.

El invento del espejo tuvo sin duda una gran influencia en el desarrollo de la información necesaria para formar nuestra imagen corporal, especialmente la parte más importante, la de nuestra cara, imposible de observar si no es reflejada. La noción de la propia imagen corporal afecta profundamente a la calidad de vida de los seres humanos.

La imagen corporal pasa a ser la base de nuestra identidad e individualidad<sup>7</sup> y va desarrollándose con la edad, en escalones sucesivos y gracias a las experiencias de la vida y a las aportaciones visuales, táctiles y laberínticas e, incluso, a las informaciones ajenas. En este desarrollo se pueden dar desviaciones en razón de la profesión o de la práctica deportiva intensa, o bien por defectos sensoriales.

La presencia consciente de la imagen corporal requiere de un esfuerzo y cierto proceso de intelectualización. Cuando estos desaparecen, por ejemplo en el curso de una reunión o un banquete, todos tenemos cierta sensación de falta de corporeidad, y las

personas más deformes no se sienten distintas de los demás durante ese rato en que nuestra atención está fuera de nosotros mismos.

### Alteraciones de la imagen corporal

El estudio de la imagen corporal interesa a muchas disciplinas como Psicología, Medicina, Neurología, Psiquiatría, Filosofía, Humanismo, Historia, etc. Tanto en sus aspectos normales, como los derivados de sus alteraciones, los trastornos de la imagen corporal tienen muchas causas pasajeras o permanentes, psiquiátricas o neurológicas, etc.

La imagen corporal puede sufrir alteraciones pasajeras por estímulos o emociones muy intensas, como es la sensación de salir de uno mismo que puede acompañar al orgasmo, a las experiencias místicas o a una audición musical especialmente arrebatadora. Hay alucinaciones de nuestro propio cuerpo o de que este nos abandona<sup>2</sup>.

Estas sensaciones las experimentan algunas personas en relación con el sueño o en el síndrome de la narcolepsia y también en la migraña o en algunas formas de epilepsia focal.

En situaciones patológicas el paciente puede experimentar sensaciones de falta de un miembro o de su encogimiento o, por el contrario, la presencia de un miembro amputado o "*miembro fantasma*", de su crecimiento desmesurado, de tener un miembro supernumerario u otras sensaciones corporales aberrantes.

Uno de los más dramáticos es el síndrome de Cotard, en el que el paciente asegura que está muerto/podrido todo él o partes de su cuerpo. Otro trastorno con consecuencias posibles muy graves es el denominado xenomielia o apotemnofilia que afecta al sentido de pertenencia del propio cuerpo, por lo que el paciente rechaza una parte de su anatomía y pide que le sea amputada.

Existen otras desviaciones de la imagen corporal de base psicológica. Por ejemplo, las personas, casi siempre mujeres, con anorexia que se siguen viendo a sí mismas como obesas aunque estén caquéticas. Hay, sin duda, un componente de imagen corporal distorsionada en los conflictos de sexo. La reacción ante nuestra propia imagen puede oscilar de uno a otro extremo, desde el rechazo -trastorno dismórfico corporal o dismorfobia- a la contemplación narcisista (del mito de Narciso que se quedó embelesado de su imagen en el agua y se transformó en una flor, el narciso).

Las alteraciones transitorias de la imagen corporal no producen mayor sufrimiento en las personas que los presentan. Pero los trastornos persistentes pueden ser causa de una intensa repercusión psicológica negativa como a las debidas amputaciones, quemaduras, cicatrices, enfermedades cutáneas o esqueléticas, deformaciones faciales, etc. que deben tratarse cuanto sea posible.

### El embellecimiento de uno mismo y el vestido

Aun sin tener ningún padecimiento patológico, millones de personas intentan cambiar su imagen me-

dante la cirugía, tatuajes, *piercings* o culturismo hasta adquirir a veces aspectos que a los demás nos parecen grotescos y para ellos son placenteros. La percepción que una persona tiene de su propio cuerpo puede no corresponderse con los estándares de la sociedad.

No cabe duda de que el vestido es un elemento muy importante en la creación de nuestra imagen personal, especialmente en su proyección social<sup>11</sup>. Se ha llegado a decir que es el vestido el que nos modela a nosotros. Es el equivalente del antiquísimo debate de Parménides entre el ser y el parecer. Y al vestido se añade el peinado, el maquillaje y los adornos.

### El vestido y sus funciones antagónicas

Hay una profunda necesidad en el ser humano de crearse una imagen de autoestima que se proyecte a los demás. Hasta las culturas más primitivas tienen sus códigos de belleza y asociación grupal ligados a esos elementos y, de hecho, pasan horas tatuándose o adornándose.

El vestido y sus complementos tienen otras funciones antagónicas. Refuerzan nuestra individualidad cuando nos esmeramos en distinguirnos de los demás y llamar su atención. Pero al mismo tiempo el vestido sirve para diluirnos en un grupo y adquirir su personalidad colectiva, como cuando nos colocamos un uniforme escolar o de un equipo deportivo, un traje militar o un hábito religioso, etc.

Por el contrario, el vestido, en lugar de reforzar nuestra identidad individual o de grupo, sirve para ocultarla o cambiarla mediante el disfraz. Y esto también tiene un componente lúdico extraordinario y es la base de muchas fiestas como los carnavales. Los niños no pueden resistirse a la fiesta de disfrazarse con la ropa de sus padres y algunas personas encuentran un enorme placer en observarse con ropas del otro sexo en la intimidad, sin que por ello tengan pulsiones demasiado fuertes de transexualismo.

### La moda y la alta costura

Estas dos actividades comparten algunos elementos. Por ej., el de la novedad de la temporada, pero divergen totalmente en su orientación y en su práctica.

La moda tiene como objetivo crear una tendencia, en cierta forma, como si fuera a crear el uniforme colectivo de "*lo que se lleva*" esta temporada, fabricado en serie ("*prêt à porter*") y a diluir la individualidad en el grupo. Hay que ponerse lo que está de moda. Además, conlleva el carácter de lo efímero ("*está pasado de moda*") y hasta de una cierta frivolidad basada en prendas de usar y tirar.

Por el contrario, la alta costura busca reforzar al máximo la individualidad, la sensación de que se lleva una prenda exclusiva, casi única, hecha a medida con una técnica precisa y que tiene vocación duradera, casi de una obra de arte que no pasará de moda. De ahí que las mejores creaciones de los grandes maestros de la alta costura hayan traspasado las puertas de los museos para su exhibición y conservación.

Cristóbal Balenciaga fue el máximo exponente del maestro de la alta costura que aspira a transformar una artesanía como es hacer un vestido, en una obra de arte por su belleza y construcción técnica.

### Breve biografía de Balenciaga

Se han escrito numerosas obras extensas sobre la obra y la biografía de Cristóbal Balenciaga<sup>12-24</sup>, que se resumen brevemente para este artículo. Nació en Guetaria, el pequeño de cinco hermanos de los que dos murieron pronto. Su padre era marino y murió siendo Cristóbal aún muy niño. Su madre, costurera, trabajó sin desmayo para sacar a sus hijos adelante y Cristóbal fue muy influenciado por su ejemplo y por su profesión.

Desde pequeño observaba el trabajo de la madre, especialmente cuando ayudaba a las señoras de la aristocracia que veraneaban en Guetaria a reparar sus vestidos. Es muy conocida la anécdota de su relación con la marquesa de Casa Torres, que él mismo reveló a *Paris Match* en una entrevista que concedió en 1968 poco después del cierre de su casa: “*Tenía 12 años cuando la marquesa me autorizó a hacerle un primer modelo. Podéis imaginar mi alegría cuando al domingo siguiente la amable dama llegó a la iglesia luciendo mi vestido*”. Ese talento natural y la técnica básica aprendida con su madre se completaron con años de aprendizaje en el corte y confección en varios establecimientos de San Sebastián y Burdeos. Y a lo largo de su carrera, todos le reconocieron que Cristóbal era el único *grand couturier* que comenzaba su obra por la selección de la tela, y era capaz del diseño y del corte y la confección con sus propias manos. De su talento y de su dominio técnico nacieron todas las numerosas innovaciones que temporada tras temporadas aportó al mundo de la alta costura.

Abrió su primera casa en San Sebastián en 1917. Siguió después las de Madrid y Barcelona, todas con gran éxito. Con el estallido de la guerra en 1936 todo se vino abajo. Pero llevado sin duda de su gran intuición y espíritu empresarial, consiguió que las tres sedes siguieran abiertas por alguno de sus colaboradores, aunque la actividad fuera mínima o simbólica. Y, sin duda, eso facilitó la reanudación del trabajo normal lo antes posible tras la guerra.

Dudó en dónde comenzar de nuevo su casa principal y sopesó la posibilidad de ir a Londres. Pero la opinión de su madre fue determinante, según él mismo me contó: “*Cristóbal, si vas a empezar de nuevo hazlo en París*”. En julio de 1937 constituyó la sociedad BALENCIAGA con Nicolás Bizcarrondo –otro vasco exiliado- y su amigo Wladzio d’Attainville.

En un tiempo record fue capaz de presentar su primera colección en agosto del mismo año. A partir de entonces, triunfó año tras año y recibió el reconocimiento de sus propios colegas. Dior le reconoció “*notre maître à tous*” y le tituló el “*chef d’orchestre*” y Coco Chanel como “*el verdadero couturier, los demás son sólo diseñadores*”. Givenchy lo expresó así: “*Ce que Balenciaga a créé, ce n’est pas seulement un style*

*mais une technique. Il a été l’architecte de la Haute Couture. Vous pouvez avoir de la fantaisie, des idées, mais ce qui importe, c’est la construction d’une robe*”.

Los expertos han hecho el listado de todas las novedades técnicas que Balenciaga introdujo, año tras año, en la alta costura. Sus modelos son ahora “*diseñados*” en los museos para desentrañar el misterio de la combinación de ligereza, sencillez, belleza y arquitectura que Cristóbal conseguía en sus creaciones. Carmel Snow, la influyente editora de *Harper’s Bazaar* lo sintetizó diciendo: “*Teniendo en cuenta que diseña dos temporadas por delante de los demás, la historia de la moda comienza con cada nueva colección de Balenciaga*”.

Así se mantuvo en la cumbre hasta 1968, cuando decidió cerrar todas las casas de alta costura. Los costes y los impuestos hacían imposible mantener una legión de empleados para una producción limitada y elitista. Las clientes capaces de pagar una pequeña fortuna por ir vestidas con una obra de arte exclusiva escaseaban cada vez más, especialmente en EEUU. Esta pérdida de aprecio le defraudó mucho. Y Cristóbal no podía concebir su trabajo de otra manera. Así que cerró. Fue el único gran creador que tuvo ese último gesto de orgullo y que rechazó la producción industrial (el *prêt-à-porter*). Su única mínima incursión en ese mundo fue el diseño de los vestidos de las azafatas de Air France.

Siguió produciendo complementos y perfumes –su faceta como gran perfumista ha sido poco valorada-, pero nunca habría consentido que bajo su nombre se comercializaran vestidos en serie, sin la perfección de la obra única en la que él personalmente había cuidado hasta el último detalle del diseño, del corte, de la confección y de los complementos.

En los años siguientes, Cristóbal se retiró a su caserío en Igueldo y viajaba con frecuencia a París. Mantenía relación con un pequeño grupo de amigos. Visitaba asiduamente a su admirada Madeleine Vionnet, una creadora tan genial y reservada como él.

En marzo de 1972 durante una estancia en el Parador de Jávea, en donde le gustaba descansar, murió súbitamente, de una probable crisis cardiaca.

### Mi encuentro con Cristóbal Balenciaga

A finales de 1970 conocí a Balenciaga. Estaba yo terminando mi especialidad médica y el doctorado y pensaba casarme e ir a París a una estancia postdoctoral con el Profesor Maurice Goulon que ya me había aceptado en su servicio. En cuanto Cristóbal supo de nuestros planes lo dejó claro “*pues vendréis a vivir a mi casa*”. Y así fue cómo gozamos de su hospitalidad desde diciembre de 1970 hasta pasados unos meses de su muerte en 1972. Puso a nuestra disposición no sólo el magnífico apartamento de la Avda. Marceau sino su casa de campo, la Reinerie (o Reynerie), un edificio histórico cerca de Orleans (fig. 1) que había amueblado y decorado con un gusto exquisito (fig. 2).



**Figura 1.** El autor en el parque de la Reinerie en Fay-aux-Loges. Esta casa de campo construida en 1768 había pertenecido el vizconde Ponson de u Terrail y Balenciaga la compró en 1943. Fue su lugar de descanso tras cada agotadora colección y dónde recibió, en la intimidad, a sus escogidas amistades.

Esta generosidad de Cristóbal para con sus amigos no fue excepcional. Bien al contrario, la lista de personas que fueron acogidas con la misma generosidad, tanto en el apartamento de París como en la Reynerie, sería interminable.

De hecho, creo que ese era uno de los rasgos principales del carácter de Cristóbal, la generosidad sin límites para con sus amigos y la convicción de que la amistad se cultiva en la continuidad de los gestos de aprecio hacia ellos. De la misma forma, puedo asegurar que nada le dolía más que la infidelidad a su amistad desinteresada. Un gesto grosero, una impertinencia por parte de alguien a quién él había dado todo, y esa persona desaparecía pura y simplemente de su vida, fuese rey o lacayo.

Otro rasgo destacado de la personalidad de Cristóbal era la fobia a los actos sociales. Sólo en la intimidad se encontraba confortable, se distendía y se mostraba sencillo y accesible, alegre y vitalista (fig.3).

Su círculo de amistades era verdaderamente reducido e íntimo, lo cual puede parecer sorprendente en alguien que se mueve en el mundo de la alta costura y que cuenta entre sus clientas a personajes famosos de todos los tipos.

Vistió ocasionalmente a muchas actrices famosas<sup>24</sup>, pero solo con muy pocas de ellas mantuvo una relación de amistad, como fueron Greta Garbo, Deborah Kerr y, especialmente, Audrey Hepburn. Es conocida la siguiente anécdota. Audrey quiso que para su papel en la película *'Sabrina'*, la historia de una joven que vuelve a EEUU transformada desde París, le vistiera Balenciaga. Sin embargo, Cristóbal estaba ya demasiado ocupado en preparar su siguiente colección y le pasó el encargo a Givenchy, entonces todavía muy joven.

Lo que es menos conocido es que, además de ese gesto de generosidad con Givenchy, que contribuyó mucho a su éxito ulterior, tuvo otro con Audrey a la que hospedó en su casa de la Avda. Marceau duran-



**Figura 2.** En la Reinerie, Balenciaga decoró el comedor y las habitaciones de los invitados de una manera más desenfadada, con tapizados y cortinas en colores pastel muy acogedores.

te el tiempo de otro rodaje en París. Vistió a Ingrid Bergman para la película *'Anastasia'*, pero fue con Yul Brynner, su pareja en el film, con quien entabló amistad y quien llamaba a casa de Balenciaga cuando pasaba por París.

Sus relaciones con la prensa fueron especialmente malas<sup>25</sup>, algo chocante entre los creadores de la moda que mimaban y miman a los periodistas. Pero Cristóbal no les tenía ningún aprecio, no hacía pases especiales para la prensa, lo que le valió ser expulsado de su sindicato, ni concedía entrevistas. Siempre creyó que los medios de comunicación franceses habían sido injustos con él y que había triunfado a pesar de su enemistad. Solo concedió dos entrevistas en su vida, ambas ya mayor. En 1968, poco después de cerrar su taller, le entrevistó *Paris-Match* y en 1971 lo hizo Prudence Glynn para *Sunday Times*<sup>26,27</sup>.

Cristóbal era, en lo personal, un gran desconocido para el gran público e incluso para la prensa, pues defendió celosamente su intimidad. Eso alentó toda

clase de elucubraciones y fantasías acerca de la persona de Balenciaga. Cuando murió, la propia revista *Paris-Match* llamó a casa de Cristóbal pidiendo una foto suya reciente pues no tenían ninguna en sus archivos. Las últimas fotos que se le tomaron fueron en la escalinata de la Madeleine cuando asistió al funeral de Coco Chanel, con la que había tenido gran amistad, pero que más tarde se enfrió por algún desliz verbal de Coco, lo que en ella no era raro.

Si no buscó el favor de la prensa fue, también, porque no anduvo tras ningún otro de cualquier tipo. Era tremendamente individualista, convencido de la calidad de su trabajo, insensible a los halagos, él que era tan hipersensible en las relaciones humanas y frente a la belleza. Todavía se emocionaba cuando me contaba cómo con sus primeros ahorros pudo comprarse en un anticuario una preciosa pequeña tetera de plata que veía todos los días al pasar delante del escaparate y cómo fue corriendo a casa para admirarla y usarla. Su concepto de la belleza, a la que



**Figura 3.** Cristóbal vestido informalmente y relajado en el salón de la Reinerie. El gesto seco y distante de Balenciaga en la inmensa mayoría de las fotos tomadas en su trabajo o en otras circunstancias, nada tienen que ver con su talante en privado, sencillo, divertido, a veces irónico y dispuesto a disfrutar de la compañía de sus amigos íntimos, de la buena comida y de una bebida exquisita. Según Givenchy nadie preparaba como él los mejores martinis secos. Pero el autor solo le vio preparar 'Manhattans'. (Fotografía accesible en: [https://www.google.com/search?q=cristobal+balenciaga&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj49KEiILrAhWfAGMBHcH4BjQQ\\_AUoAXoECCUQAw&biw=1600&bih=740#imgrc=VXThPEBzVRigIM](https://www.google.com/search?q=cristobal+balenciaga&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj49KEiILrAhWfAGMBHcH4BjQQ_AUoAXoECCUQAw&biw=1600&bih=740#imgrc=VXThPEBzVRigIM)).

había elevado a una categoría existencial, iba unido a la sencillez y a la pureza de líneas y formas. Esto lo encuentran los especialistas reflejado en el diseño de sus vestidos, pero presidía también su vida personal. Era la antítesis del esnobismo. Su habitación, su ropa, sus objetos personales, incluso la mesa y la comida en su casa eran de una sencillez monacal. Eso sí, todo perfecto. No podía sufrir la zafiedad ni la mediocridad. "*À peu près, no basta*" me dijo una vez.

#### **A modo de conclusiones**

Veo con gran alegría que Cristóbal Balenciaga está teniendo, en los últimos años, un más que merecido reconocimiento a sus méritos de gran artista, creador y hombre de empresa, aunque algunas instituciones hayan estado un poco cicateras en este aprecio explícito.

Desde mi condición de profesor universitario, me pareció especialmente significativo y acertado que la obra de Cristóbal Balenciaga fuera motivo de un curso de la Universidad de Verano de la UPV/EHU en San Sebastián hace unos años. Igualmente celebro mucho los esfuerzos del ayuntamiento de Guetaria por mantener viva la memoria de Cristóbal Balenciaga y fel-

cito a todos los que han hecho posible el museo que lleva su nombre.

Dada su natural alergia a todos los oropeles y fastos sociales no estoy muy seguro de que, de haber vivido, hubiera visto con gusto el sentirse disecado en público, tanto su obra como personalmente. Pero conociendo la estima que sentía por su trabajo, fruto de una autoexigencia implacable, y su amor profundo por San Sebastián y Guetaria, tengo por cierto que, resignadamente y sin su presencia personal, en esto no tengo la menor duda, hubiera aceptado ser el objeto de cursos, conferencias, exposiciones y homenajes. Se ha puesto en duda, incomprensiblemente, que Balenciaga hablara euskera habiendo nacido en Guetaria en 1885. Pero puedo dar fe de que Cristóbal hablaba en euskera con algunas personas de su círculo íntimo.

Tengo para mí, que una parte importante de la admiración actual por Balenciaga no es solo por su obra sino, sobre todo, por su trayectoria personal.

Suscita sana envidia su autenticidad como artista y su independencia frente al complejo mediático-industrial de la moda que, atento a la cuenta de resultados, deja tan poca libertad a los diseñadores modernos.

Cristóbal Balenciaga despierta, probablemente, los mismos sentimientos de simpatía que todos tenemos ante el perfecto héroe romántico-individualista que triunfa en una tierra hostil.

Me gustaría mucho que los jóvenes vascos, tan faltos de modelos a imitar entre los personajes que se asoman a las portadas de los medios de comunicación actualmente, tuvieran en Cristóbal Balenciaga, este sí un verdadero vasco universal, un punto de referencia bien sólido tanto por sus cualidades profesionales como personales.

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses en este artículo, y que no ha recibido financiación pública ni privada.

### Bibliografía

- Critchley M. The parietal lobes. New York: Hafner Press; 1953.
- Critchley M. Corporeal awareness: body-image; body-schema. En: *The Divine Banquet of the Brain*. New York, Raven Press, 1979. pp 92-105.
- Slade PD. What is body image? *Behav Res Ther* 1994;32:497-502.
- Hecaen H, de Ajuriaguerra J. Méconnaissances et hallucinations corporelles. Intégration et désintégration de la somatognosie. Paris, Masson, 1952.
- Lhermitte J. L'image de notre corps. Paris, Nouvelle Revue Critique, 1939.
- Fisher S, Fischer RL. Body image boundaries and patterns of body perception. *J Abn Soc Psychol* 1964;68:255-262.
- Fisher S, Cleveland SE. Body image and personality. Princeton NJ, Van Nostrand, 1958.
- Dieguez S, Lopez C. The body self: insights from clinical and experimental research. *Ann Phy Rehab Med* 2017;198-207.
- Gallagher S. Body image and body schema: a conceptual clarification. *J Mind Behav* 1986;7:541-54.
- Cash TF, Pruzinsky T (eds). *Body Image: A Handbook of Theory, Research, and Clinical Practice*. New York, NY, Guilford Press, 2002.
- Frith H, Gleeson K. Clothing and embodiment: men managing body image and appearance. *Psychol Men Masc* 2004;5:40-48.
- Jouve MA, Demornex J. Balenciaga. París, Ed. Du Regard, 1988.
- Barañano KM. Balenciaga. Accesible en: <http://www.escala.ws/pages/e2/2-8.htm>
- Arzalluz M. Cristóbal Balenciaga: la forja del maestro (1895-1936). San Sebastián, Ed. Nerea, 2010.
- Arzalluz M. Cristobal Balenciaga: The Work of the Master. Wenner Books, 2017.
- Arzalluz M. Cristobal Balenciaga. The basque roots of a fashion master. En: <http://basque-tribune.com/cristobal-balenciaga-the-basque-roots-of-a-fashion-master/> (consultado 03.01.2020).
- Golbin Pamela. Balenciaga Paris. Nueva York, Thames & Hudson Ltd, 2006.
- Blume M. The Master of Us All: Balenciaga, His Workrooms, His World. Farrar, Straus and Giroux. 2013.
- Miller LE. Cristobal Balenciaga: modisto de modistos. Barcelona, Ed. Gustavo Gili, 2007.
- Walker M. Balenciaga and his legacy. New Haven, Yale Univ Press, 2006.
- Fundación Cristobal Balenciaga. Balenciaga. San Sebastián, Ed. Nerea. 2011.
- Irvine S. The mysterious Cristóbal Balenciaga. Fashion, 03,sept,2013. Accesible en: <http://fashion.telegraph.co.uk/news-features/TMG10275681/The-mysterious-Cristobal-Balenciaga.html>.
- Irvine S. Vogue on Cristobal Balenciaga. Quadriple Pub Ltd, 2013. <https://www.soydezaragoza.es/exposicion-balenciaga-zaragoza/> (Consultado 06.01.2020).
- Balda Arana A. Cristóbal Balenciaga. Una singular política de comunicación frente al avance del prêt-à-porter. Tesis Doctoral (Director Jorge Latorre). Facultad de Comunicación. Universidad de Navarra. 2013. Accesible en: <https://dadun.unav.edu/bitstream/tesis/Balda>, (consultada 02.01.2020).
- Glynn P. Balenciaga and "la vie d'un chien". *The Times*, 3, agosto, 1971.
- Glynn P. "Cristobal Balenciaga: most distinguished couturier of his time". *The Times*. 25, marzo, 1972.

# CARTA AL DIRECTOR



Gac Med Bilbao. 2021;118(3):236

## De retos, transformaciones y compromiso

Erronkak, eraldaketak eta konpromisoa

Of challenges, transformations and commitment

La pandemia ha puesto a la salud y al sistema sanitario en el centro de las preocupaciones y prioridades mundiales.

Al margen de esta circunstancia, de alto impacto en lo que habrá de ser su evolución a futuro, el sector venía experimentando ya una rápida y profunda transformación motivada, entre otros factores, por la digitalización de la atención sanitaria, los avances terapéuticos y la apuesta por la calidad, la seguridad y la humanización de la asistencia.

La atención integral de la salud obliga, por otra parte, a estar muy cerca del paciente y a una escucha continua, no solo de sus demandas individuales, sino también las de una sociedad crecientemente envejecida que, a su vez, se ve obligada a afrontar grandes inversiones en servicios, equipamientos e investigación para acompañar los retos de presente y de futuro. Retos que habrán, además, de abordarse de forma complementaria y colaborativa, tanto desde el ámbito público como desde el privado.

En el ámbito privado, lo mismo que en el público, se atesora un gran caudal de experiencia, profesionalidad y compromiso, que será sustancial para encarar todos estos desafíos. Caso, por ejemplo, de IMQ, una compañía referente que cumple ya 87 años al servicio de la salud de los vascos y vascas y que nació antes de que existiese la Seguridad Social.

Además de su total vinculación al territorio, IMQ viene haciendo grandes inversiones y esfuerzos para adaptarse a las exigencias del paciente y de la sociedad en su conjunto, tratando de innovar en productos y servicios, ampliando instalaciones y equipamientos y trabajando una forma de relación cercana, eficiente y omnicanal con sus más de 380.000 clientes, a fin de estar a la altura de sus expectativas y de la evolución de la propia atención sanitaria.

Esta entidad trabaja también de forma relevante para aportar al desarrollo socioeconómico y empresarial de Euskadi en un escenario complejo y competitivo, donde mantener el liderazgo, año tras año, representa un mérito incuestionable.

Calidad, eficiencia, compromiso con el cliente y con la sociedad, tecnología y vanguardia. La suma de estos y otros muchos factores explica que aquel proyecto singular puesto en marcha en 1934 por 44 médicos vizcaínos, enfocado en aportar atención médica a quien no tenía un fácil acceso a la misma, continúa desarrollándose y renovando cada día su responsabilidad y vocación hacia la salud y hacia las personas.

Dra. Beatriz Astigarraga Aguirre  
Presidenta de IMQ y vocal de la Junta de Gobierno de la  
Academia de Ciencias Médicas de Bilbao  
7 de septiembre de 2021

# CARTA AL DIRECTOR



Gac Med Bilbao. 2021;118(3):237

## Medicofobia ¿existe realmente?

Medikofobia benetan existitzen da?

Medophobia, does it really exist?

La llamada '*Medicofobia*' se encuentra muy extendida en la sociedad entendida como miedo, temor y aversión a los médicos o a ciertas prácticas sanitarias como las inyecciones. Esta fobia puede estar originada por alguna experiencia previa desagradable.

Ahora bien, en esta ocasión, me quiero referir a otra modalidad de '*Medicofobia*', que percibimos y sufrimos los médicos por parte de algunas personas que, frecuentemente, ostentan altos cargos sanitarios y que manifiestan en su proceder hacia los médicos una clara aversión a ellos como colectivo. Expongo a continuación algunos ejemplos ilustrativos de su proceder:

- Sustraer protagonismo a los médicos en la toma de decisiones sanitarias de relevancia.
- Someter a numerosos médicos a contratos en interinidad durante décadas.
- Aplicar jornadas laborales de guardias médicas de veinticuatro horas sucesivas, fuera de la legalidad laboral vigente.
- Introducir funciones burocráticas excesivas que menoscaban el correcto quehacer médico.
- Bajas remuneraciones, situadas entre la mitad y un tercio de las percibidas en nuestros países vecinos.
- Cobrar cama y comida a los médicos de guardia en algunos hospitales públicos.

Estas y otras muchas actuaciones revelan una conducta punitiva por parte de sus responsables hacia los

médicos, a la que no encuentro otra explicación que la denominada '*Envidia patológica*' caracterizada, no solamente por desear un bien que uno no posee, sino además desear provocar el mal. Según nos dicen los psiquiatras, esta envidia emana del narcisismo como manifestación de su inseguridad, falta de autoestima y deseo de ser el único y el mejor y deriva en agresión hacia el envidiado.

Observamos con frecuencia esta conducta en profesionales, a veces incluso licenciados en Medicina, políticos o profesionales del mundo de la economía que llegan para ejercer cargos sanitarios de responsabilidad no asistencial.

Tales personas ocasionan gran perjuicio, tanto a los médicos como al sistema sanitario y, por tanto, creo necesario poner en marcha mecanismos para que sean detectados y alejados de nuestra actividad. En conclusión: es cierto que existe esta modalidad de '*Medicofobia*' y que provoca un problema esencial en el sistema sanitario que resultaría de fácil solución con una selección de personal más adecuada.

Dr. Ángel Pastor-Rodríguez  
Médico Reumatólogo y vocal de la Junta Directiva de  
la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.

1 de abril de 2020

# CARTA AL DIRECTOR



Gac Med Bilbao. 2021;118(3):238-239

## Pandemia y profesionales de la Psicología

**Pandemia eta Psikologiako irakasleak**

**Pandemic and Psychology Professionals**

No hablar de pandemia hablando de pandemia es tanto como decir que necesitamos aprender lo que ya sabemos. Esta es una cuestión que los seres de la especie humana estamos haciendo al amparo, o quizá desamparo, de la COVID-19.

Nuestra civilización ha tenido que echar el freno de mano a su modo de vida y a su supuesta racionalidad, girándose para reidentificarse como razón y emoción, o "*razón sentiente*", en palabras de Adela Cortina. Tras siglos de cultura de sacralización de la libertad individual, imprescindible sin duda para nuestros yos reos durante siglos de ideologías enclaustradoras, hemos irrumpido en la conciencia del "*no hay yo sin los otros*". El otro es alguien que me interpela desde la vulnerabilidad común, desde la constatación de la interdependencia. El tiempo que se nos abre es el de vivir en libertad, pero con los otros.

Sabíamos de la muerte, pero estamos aprendiendo el "*morirse*". La muerte era algo abstracto, existía, pero no era y ahora sabemos que morirse es vivirse en el extremo final, digno final, de una vida buena, decimos.

Hemos identificado la salud asociada a esa vida buena, que merece la pena ser vivida y que precisa de soporte técnico, pero también de valores. Necesitamos ser cuidados en nuestra salud biológica y también en la biográfica y ahora más que nunca en la historia de nuestra profesión de psicólogas y psicólogos, aparecen los profesionales de la psicología en el espacio público como agentes del cuidado del dolor moral. Ese dolor que desde que se impuso el número en nuestra cultura se doblega mal ante las vocaciones superpositivistas huyendo por los extremos de la curva de distribución normativa que encorseta lo normal, la norma y que, sin embargo, se abre a lo íntimo, a lo biográfico, a lo narrativo.

Desde que en Atapuerca, en la Sima de los Huesos se encontraron los restos fósiles (Pleistoceno Medio) de

Benjamina, la perspectiva del cuidado inaugura una nueva etapa de lo común.

Benjamina tenía una plagiocefalia que cursa con alteración en el crecimiento del cráneo y del cerebro y que le traería como consecuencia no solo una apariencia física genuina con una configuración corporal diferente del resto de su grupo, sino una vulnerabilidad ante la supervivencia, ante su más que probable retraso psicomotor.

La supervivencia de Benjamina, hasta los ocho o nueve años aproximadamente, nos habla del cuidado del grupo hacia el vulnerable.

De un cuidado que seguramente, fue más allá de lo físico y lo orgánico. Me atrevería a hablar de un cuidado psicológico: reconocerla como digna y valiosa porque "*eres una de los nuestros*", estimularle, enseñarle, abrazarle, involucrar a la comunidad en el cuidado... Es fácilmente deducible que el cuidado de los otros ha formado parte de la estructura y evolución de nuestra especie, cuya supervivencia descansa en ser parte de una comunidad. Nos habla de que todos los seres nuestros aportan algo a lo común. Seguramente los más vulnerables, los que más cuidados necesitan, o las personas en sus momentos de mayor vulnerabilidad e indefensión, aportan al grupo la expectativa de ser cuidados como poco, nos humanizan.

El sufrimiento ante la incertidumbre, la fractura de proyectos de vida, el miedo... provocan dolor y angustia individual que pueden alcanzar lo psicopatológico y que requieren validación y reconocimiento, prevención, curación y, en definitiva, cuidado desde la psicología.

Dice Victoria Camps que la psicología "*lo ha colonizado todo*", la economía y el marketing, la política, los medios de comunicación, etc... Parece que la psicología está en todo, pero no todo es psicología.

La psicología es un saber científico que se pertrecha de tekhnos, técnica con evidencia científica, y también de valores desde la mirada ética. La Ética se constituye en brújula

la que nos encamina hacia un ejercicio de la profesión moralmente responsable. A un hacer que teniendo presentes los bienes internos de la profesión, contempla y previene las consecuencias de sus intervenciones haciéndose cargo de ellas, porque reconoce a las personas en su integridad.

En definitiva, nos ayuda a realizar buenas intervenciones (buenas técnicas profesionales), que además son buenas para las personas a quienes van dirigidas (nos aseguramos de que les hacen bien).

De entre todos los valores intrínsecos de la profesión merece especial atención el valor confianza en su doble vertiente.

Por un lado, la confianza vertebrada la relación clínica privada con la persona-paciente que se escenifica en un encuentro intersubjetivo en intercambio recíproco. Él o la paciente confía en el profesional de la psicología y en su ayuda para interpretar la información, las alternativas y en un proceso dinámico de comunicación, tomar decisiones acordes a sus valores. Estas decisiones profesionales, por tanto, se alimentan de lo bueno y de lo correcto y construyen con la persona desde lo adecuado, lo que P. Ricour llama "la acción que conviene".

Pero no es menos importante la vertiente social del valor confianza. Nuestra profesión es un servicio

público al servicio de los demás que desarrollamos en diferentes instituciones públicas y privadas que han de ser también éticas. El bien hacer individual del profesional y de la institución se retroalimentan produciendo visualización y reconocimiento social al generar confianza en las partes, individuos profesionales, y en el todo, como colectivo identificado en su colegio profesional, COP, en nuestro caso.

Nuestro colegio profesional COP es garante de este ejercicio de los profesionales de la psicología que se sustenta en las normas y prescripciones deontológicas, el conocimiento científico en constante evolución, y los valores de la profesión. Todo ello conforma nuestro *Ethos* como COP y como psicólogas y psicólogos, forjando nuestro carácter y definiendo de forma participativa, aquellas señas de identidad ética por las que queremos que nos identifique la sociedad.

Coro Rubio Tejada  
Miembro de la Junta de Gobierno del Colegio de  
Psicología de Bizkaia y del CEIS-GEHEB BIZKAIA  
(Comité de Ética de Intervención Social)  
13 de mayo de 2021

# NOTA BIBLIOGRÁFICA

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):240-241



## Reseña del libro '*Sobre la crianza*', del Dr. Jesús Rodríguez Ortiz de Salazar

Jesús Rodríguez Ortiz de Salazar doktorearen '*Heziketari buruz*' liburua  
aipamena

Review of the book *On parenting*, by Dr. Jesús Rodríguez Ortiz de Salazar

De la lectura de este libro, en sus diversos apartados desde "*El ser único, hasta el Irse*", se puede extraer con una mirada psicoanalítica, que trata continuamente de la diferencia entre las necesidades y los deseos del ser humano ya desde la infancia.

El autor, presidente de sección de Pediatría de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, nos alerta que no hay que confundirlos y que es muy fácil hacerlo tanto desde el imaginario de los padres como de los educadores, como por supuesto en el imaginario del niño al ser más mayor.

Así, recorre las diferentes etapas de la vida de un ser humano, desde antes del nacimiento hasta que emprende su propio camino.

Antes de nacer, trata de que ya los padres representan al ser que está por llegar y de esta forma nace ese niño como sujeto. Desde el psicoanálisis decimos que es por la forma en que lo han deseado, fantaseado, que este niño aparecerá como distinto, único, nacerá a lo simbólico.

Después el nacimiento, nos dice el autor "*será el encuentro entre el deseo, lo imaginario, la fantasía, la ilusión, la realidad*". Para los padres, un mundo de necesidades y demandas del bebé va a instaurarse. Estoy de acuerdo, Freud ya decía que se trata de situar al niño no solo como objeto de cuidados y satisfacción para los padres sino como alguien dotado de sus propios deseos y demandas.

Me ha gustado la referencia al caos de los primeros tiempos, después del nacimiento como una "*sinfonía de la vida en que cada uno es una vibración, una danza única*", es decir, que se trata de ver para cada ser humano cuál es su particularidad, no creer que

todos los bebés son iguales.

Más adelante, viene la relación con el *Otro* con mayúsculas, esos *Otros* parentales que le atienden con cuidados y con palabras. Para el psicoanálisis es fundamental ese otro alimento que son las palabras que introducen en el sujeto la lengua materna y la posibilidad de respuesta del bebé por el balbuceo.

En esa relación con el *Otro*, en el libro se destaca el no, que "*genera un espacio para hace posible el encuentro*". En efecto, es fundamental ese no de los padres y del mismo niño, que va instalando unos límites, una diferencia, una autonomía. Sabemos que el gesto del no es uno de los primeros que el niño aprende, poco a poco capta que hay cosas que puede y otras que no. El capítulo del "*dejar ser*", lo pongo en paralelo con la necesidad de anudar, desanudar la construcción que irá haciendo el niño de lo que percibe no sólo de los *Otros* parentales sino de los pequeños otros, sus semejantes, con los lazos de rivalidad, de ambivalencia también.

En el capítulo del "*Alimentar*", el autor nos señala que no es solo dar la comida en sí misma, sino unirla al placer por comer. Es lo que el psicoanalista Lacan denomina los registros de la necesidad, la demanda y el deseo de todo ser humano y que en la pequeña infancia se observa mucho más. Registros a tener en cuenta tanto en la alimentación como en la educación.

Es fundamental también lo que nos dice de "*saborear la vida*" en cuanto a masticar, jugar y soñar. Para el psicoanálisis, jugar representa la expresión más importante para construir una vida propia. Es equivalente a una forma de consuelo frente a la realidad de la vida como las fantasías del adulto.

Llegamos a "*la adolescencia*", época del despertar de la pubertad, de la afirmación de las identificaciones y de la identidad. Una etapa en que el autor nos introduce a la diferencia entre padres y adolescentes, una diferencia que no es fácil asumir para los padres. Para el adolescente lo que no será fácil será asumir la propia imagen, sus límites y el hecho para unos y otros de que siempre hay una falta. Desde el psicoanálisis, simbolizar esa falta es lo que hará que ni los padres ni el adolescente se culpen de no llegar a un ideal imposible de hacer realidad.

Por último, los capítulos que tratan al final del "*aprender a ser y el irse*", pueden equivaler desde el psicoanálisis a decir que ese sujeto pueda salir de ser

sólo un producto del deseo de los *Otros* (padres, amigos, maestros), llegando a reconocer su propio deseo. Irse, es separarse, en latín "*separare*", equivale a "*poner una distancia entre dos*", construir una identidad, articulada siempre al mundo simbólico y a los otros.

En resumen, gracias al autor por este libro que nos lleva, en muchas ocasiones de forma poética, a adentrarnos en el universo de lo infantil y del ser humano.

Clotilde Pascual  
Psiquiatra y Psicoanalista. Barcelona  
13 de julio de 2021

# IN MEMORIAM

Gac Med Bilbao. 2021;118(3):242



## Pedro Bilbao Zulaica

**Catedrático de Radiología en el Departamento de Cirugía, Radiología, y Medicina Física de la Facultad de Medicina y Enfermería en la UPV/EHU y jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Cruces**

Pedro Bilbao Zulaica era catedrático de Radiología en el Departamento de Cirugía, Radiología, y Medicina Física de la Facultad de Medicina y Enfermería en la UPV/EHU. Era, además, el jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Cruces (Bizkaia) desde 1999.

Se licenció en Medicina por la Universidad de Valladolid en 1973 y se doctoró en la incipiente Universidad del País Vasco en 1978. Terminó su formación de especialista médico en el Hospital Universitario de Cruces en 1977.

Ocupó distintos puestos asistenciales como médico adjunto, jefe de sección y, finalmente, jefe de Servicio en Oncología Radioterápica en los hospitales universitarios Donostia, Txagorritxu y Cruces, donde acabó su vida laboral. En la Universidad del País Vasco, Pedro Bilbao fue vicerrector en el equipo del exrector Emilio Barberá y ocupó puestos de responsabilidad en distintas comisiones universitarias. Impartía su docencia en la unidad docente de Cruces. Nadie como él encarnaba mejor la doble vertiente de académico universitario y profesional clínico, facetas que le permitieron conocer en profundidad la realidad universitaria y sanitaria vascas en todos sus recorridos y territorios.

No fue hasta los años 90 cuando coincidí por primera vez con Pedro Bilbao en la universidad. Es verdad que ya conocía de antes la figura emblemática de su padre, el Dr. Pedro Bilbao Encera, médico muy querido en Getxo y creador de la cátedra de Medicina Preventiva en Euskadi.

Tuve la enorme suerte de trabajar codo con codo con Pedro Bilbao en el proyecto para liderar el decanato de la Facultad de Medicina y Enfermería en 2017. Fue precisamente su insistencia y mis amplias coincidencias con sus postulados lo que me condujo a embarcarme en esta aventura de decano. Desde entonces, la relación fue casi diaria, lo que me permitió conocer su gran valía y su fuerte personalidad. Pedro Bilbao trabajó con gran implicación en el equipo y el resultado fue una amplia contribución a la gestión de la parte clínica de la Facultad. Era un gran conocedor de toda la regulación sanitaria y universitaria

y tuve la suerte de aprender mucho de él. Desde su conocimiento ayudó a visibilizar, sensibilizar y a trasladar a la facultad y equipo rectoral la relevancia del entorno clínico en la formación de nuestros grados.

Pedro Bilbao era de carácter pertinaz e insistente, intenso, dueño de un fino sentido del humor y una extraordinaria memoria, transparente y directo hasta el límite de la insolencia. Era, por encima de todo, una buena persona, fiel a sus compañeros y amigos, capaz de combinar con facilidad una argumentación dialéctica brillante y una escenificación teatral. No dejaba la mínima oportunidad que se le presentaba para poner en el centro del debate los valores en los que creía, la importancia de la integración y de atraer el entorno clínico a las rutinas universitarias.

Como dijo nuestro querido exrector Pello Salaburu, tras la pérdida del compañero Juanjo Goiriena de Gandarias, *"nuestra vida pende de un hilo. Aceptamos que los años van adelgazando este hilo, pero vivimos como si nunca se fuera a romper"*. Hace algo más de dos años el hilo que sostenía a Pedro se empezó a romper. Una dolencia le avisó. Nos anunció que el final del proceso puede ocurrir en cualquier momento. Ahora su hilo ha acabado de romperse. Hemos perdido a un buen hombre, una persona íntegra que dedicó su vida a una doble vocación, la UPV/EHU y Osakidetza. Ha llegado el momento de reconocerle, honrarle como académico, como médico, como persona y como amigo, es la hora de despedirnos de él. Pedro, allí donde estés, te tendremos siempre en el corazón.



Joseba Pineda  
Decano de la Facultad de Medicina y  
Enfermería de la UPV/EHU  
28 de junio de 2021

## Comprometidos con tu salud

Descubre nuestra forma de  
entender la salud, persona a  
persona.

- Más de 125 hospitales,  
institutos y centros médicos.
- Más de 40.000 profesionales  
dedicados a tu salud.
- Todas las especialidades,  
tratamientos y tecnología  
médica de vanguardia.

Para nosotros lo primero es  
estar cerca de ti con todo lo que  
pueda necesitar tu salud.

RPS 3/20



HOSPITAL

Protocolo  
Seguro

COVID - 19



Accede online a tus resultados y gestiona  
tus citas en el área "Mi Quirónsalud"  
de [quironsalud.es](http://quironsalud.es), o en nuestra **App**.

 **quirónsalud**

La salud persona a persona

Hospital  
 **quirónsalud**  
Bizkaia

Hospital  
 **quirónsalud**  
Vitoria

  
Policlínica Gipuzkoa  
Grupo  quirónsalud

Cita previa  
**901 500 501**



1895ean sortua / Fundada en 1895

## BILBOKO MEDIKU ZIENTZIEN AKADEMIA ACADEMIA DE CIENCIAS MÉDICAS DE BILBAO



Una institución libre, independiente, pluridisciplinar y multiprofesional compuesta por profesionales de diversas ciencias de la salud: **Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria.**

Editora de la *Gaceta Médica de Bilbao*, decana de las revistas biosanitarias de España.

La Academia ha desarrollado a lo largo de sus **125 años** de historia una importante labor sociosanitaria de la que han sido principales beneficiarios los ciudadanos de Euskadi. En este tiempo ha aglutinado siempre en torno a sí a lo más granado de la medicina y de las ciencias de la salud del País Vasco.

## ¿Todavía no eres académico?



## ¿Cómo ingresar en la Academia?

Basta con acceder a la dirección <http://www.acmbilbao.org/inscripcion-de-academicos/> y rellenar un breve formulario con la solicitud de ingreso, que será valorada por la Junta de Gobierno.

En cuanto a las cuotas, la pertenencia a la Academia es **gratuita para los estudiantes**. La tarifa para los académicos de número es de 60 € al año.



C/ Lersundi, 9, 5.ª planta  
48009 Bilbao, Bizkaia

Tel.: +(34) 94 423 37 68

E-mail: [academia@acmbilbao.org](mailto:academia@acmbilbao.org)

<http://www.acmbilbao.org>

## ¿Qué ofrece?

- Acceder a las **actividades científicas** organizadas por la Academia.
- Formación continuada** acreditada de Biología, Farmacia, Medicina, Odontología y Veterinaria, con actividades formativas en cada curso académico.
- Acceso a las prestaciones y servicios** de la Academia de Ciencias Médicas y de la Salud de Cataluña y Baleares. [www.academia.cat](http://www.academia.cat)
- Apoyo y asesoramiento** en metodología de la investigación, bioestadística, epidemiología y lectura crítica.
- Posibilidad de solicitar la **consulta de las bases de datos** de referencias bibliográficas de Osakidetza, en virtud del convenio en vigor con la Academia.
- Realizar consultas telemáticas directas** sobre aspectos científicos con los presidentes de cada sección de la ACMB.
- Acceso a los **actos sociales, culturales e institucionales** que organiza anualmente la Academia: Semana de Humanidades, Semana Médica, actos institucionales de inauguración y clausura del curso académico, premios Dr. José Carrasco – D. Máximo de Aguirre, etc.
- Acceso a la **bibliografía propia** de la Academia a través de su hemeroteca virtual.
- Disfrutar de las ventajas derivadas de los cerca de **medio centenar de convenios** que la ACMB mantiene con instituciones, administraciones públicas, universidades, sociedades y empresas.
- Publicar sus artículos** en la revista científica indexada *Gaceta Médica de Bilbao* ([www.gacetamedicabilbao.eus](http://www.gacetamedicabilbao.eus)), órgano de expresión de la ACMB.
- Pertenecer a una entidad **multiprofesional** de las ciencias de la salud centenaria, con la raigambre e historia de la Academia.

