

Gaceta Médica de Bilbao

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

Vol. 114, No. 3, julio-septiembre 2017
Vol. 114, No. 3, July-September 2017
114. Libur. 3. Zenb. 2017ko Uztaila-Iraila

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

Euskaraz dagoen lehen
aldizkari zientifiko biomedikoa

Decana de las revistas
médicas de España.
Fundada en 1894





“En IMQ son rápidos en hacerme pruebas, en el diagnóstico, en todo. Y eso para mí es fundamental”

Joseba Artetxe
CLIENTE DE IMQ

La mayor red sanitaria, sin esperas.

Sin copagos (excepto psicoterapia)

Con importantes descuentos:

- ▶ 15% en 2016, 10% en 2017 y 5% en 2018 para nuevos clientes que contraten antes del 31/12/2016.
- ▶ 5% para pólizas con 4 personas y 10% para más de 4.
- ▶ 4% por forma de pago anual.

Tu seguro médico desde 45,68 €/mes

IMQ PROFESIONALES SANITARIOS

902 20 21 50 imq@imq.es imq.es

 **IMQ**
Tu seguro médico

GACETA MÉDICA DE BILBAO



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Revista Oficial de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Director

Ricardo Franco Vicario

Jefe de redacción

Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de redacción

María Elena Suárez González

Consejo de redacción

Carmelo Aguirre

Ignacio Antépara

Carlos de la Riva

M.^a Carmen N. Espinosa Furlong

Juan Gervás

Juan Carlos Ibáñez de Maeztu

Nerea Leal

Arsenio Martínez Álvarez

Gregorio Mediavilla Tris

Julen Ocharan Corcuera

Alfredo Rodríguez Antigüedad

M.^a Elena Suárez González

Felisa Aizpurua

Jacinto Bátiz Cantera

Juan José Díaz Franco

Ricardo Franco Vicario

Juan I. Goiria Ormazabal

Itziar Ibarra

Adrián Hugo Llorente

M.^a J. Martínez Bengoechea

Teresa Morera Herreros

Vicente Piñeiro

Alfonso Rodríguez Fernández

Juan José Zarranz Imirizaldu

Luis Alciturri

Carmen de la Hoz

Santiago Eguiraun

Isidoro García Sánchez

Fco. Javier Goldaracena

Jesús Iturralde

M.^a José López de Goikoetxea

Juan Carlos Maté

Rosa Inés Muñoz González

Guillermo Quindós Andrés

Lorenzo Rodríguez González

Comité editorial internacional

Anestesia y Reanimación

Juan Heberto Muñoz, D. F. México

Cirugía Digestiva-Oncología

Xavier de Aretxabala, Santiago, Chile

Farmacología Clínica

Patrick du Souich, Montreal, Canadá

Hipertensión

Alberto Zanchetti, Milán, Italia

Nefrología

Ricardo Correa-Rotter, D. F. México

Odontología Pediátrica

Ana B. Fucks, Univ. of Hadassa, Israel

Virología

Luc Montaigner, París, Francia

Cardiología

Carlos Morillo, Canadá

Cirugía Vasculiar y Angiología

Gregorio Sicard, Washington, EE. UU.

Gastroenterología

Henry Cohen, Montevideo, Uruguay

Medicina Interna

Salvador Álvarez, Mayo Clinic, EE. UU.

Neurología

F. Barinagarrementeria, México

Psiquiatría

Manuel Trujillo, Nueva York, EE. UU.

Ciencias de la Alimentación

Flaminio Fidanza, Perugia, Italia

Economía de la Salud

Victor Montori, Mayo Clinic, EE. UU.

Hematología

Alejandro Majlis, Santiago, Chile

Medicina del Trabajo

Pierre Brochard, Burdeos, Francia

Odontología

Enrique Bimstein, U. Florida, EE. UU.

Radiodiagnóstico

Ramiro Hdez., Ann Ridor, EE. UU.

Comité editorial (presidentes de las secciones)

Alergología

Pedro Gamboa

Análisis Clínicos

Mikel Longa

Anestesia y Reanimación

[En proceso de nombramiento]

Biología

Çinta Altés

Cardiología

Andrés Bodegas

Ciencias de la Alimentación

Javier Aranceta

Cirugía General-Laparoscopia

Carlos Pérez

Cirugía Plástica

Francisco J. García Bernal

Cirugía Vasculiar y Angiología

Ángel Barba

Comunicación Sanitaria

Alvaro Ortega Altuna

Cuidados Paliativos

Jacinto Bátiz

Dolor (Tratamiento del)

María Luisa Franco

Economía de la Salud

Arturo Rodríguez

Educación Médica

Jesús Manuel Morán

Endocrinología

Amelia Oleaga (SEDYNE)

Estudiantes de Medicina

Iñigo Arroyo

Farmacia

Juan del Arco

Gastroenterología

Maite Bravo (Gastro. Vizcaína)

Geriatría

Arantza Pérez Rodrigo

Ginecología y Obstetricia

Álvaro Gorostiaga

Hematología

José Antonio Márquez

Jóvenes y MIR

Adrián H. Llorente

Medicina del Trabajo

Juan Ignacio Goiria

Medicina Deportiva

José Antonio Lekue

Medicina Familiar

[En proceso de nombramiento]

Medicina Física y Rehab.

Eva Lomas

Medicina Interna

[En proceso de nombramiento]

Medicina Legal y Forense

Francisco Etxeberria

Médico-Taurina

José Luis Martínez Bourio

Nefrología-Hipertensión

Julen Ocharan Corcuera

Neumología

[En proceso de nombramiento]

Neurofisiología

Carmen Bilbao

Neurología

Juan José Zarranz Imirizaldu

Odontología

Alberto Anta

Oftalmología

Juan Durán

Oncología Médica

Guillermo López Vivanco

Otorrinolaringología

Carlos Saga (SVORL)

Pacientes

Juan José Rodríguez]

Pediatría

Jesús Rodríguez

Psicosomática

Isabel Usobiaga

Psiquiatría

Fernando Marquínez Bascones

Radiología/Diag. por la Imagen

Arsenio Martínez Álvarez

Relaciones institucionales

Juan I. Goiria

Rehabilitación y Med. Física

Eva Lomas

Reumatología

Olaia Fernández Berrizbeitia

Salud Laboral

Alfonso Apellaniz

Salud Pública

Enrique Peiró (Socinorte)

Salud y Medio Ambiente

Enrique García Gómez

Toxicomanías

Javier Ogando

Traumatología

Eduardo Álvarez Irusteta

Urgencias

Patricia Martínez

Urología

Ander Astobieta

Vacunas

Lucila Madariaga

Valoración del daño corporal

Alberto Pascual Izaola

Veterinaria

Ramón A. Juste

Contacto

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

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

SUMARIO CONTENTS AURKIBIDEA

Gaceta Médica de Bilbao



BILBOKO
MEDIKU ZIENTZIEN
AKADEMIA
ACADEMIA DE
CIENCIAS MÉDICAS
DE BILBAO

Volumen 114. Número 3. Julio-septiembre 2017

Volume 114. Number 3. July-September 2017

114. liburukia. 3.Zenbakia. 2017ko Uztaila-Iraila

Editorial / Editorial / Editoriala

- Peces y leptospiros: *that is the question*** 93
Fish and leptospires: *that is the question*
Arrainak eta leptospirak: *that is the question*
Ricardo Franco Vicario
- Ciencia y religión** 95
Science and religion
Zientzia eta erlijioa
Félix M. Goñi

Original / Original article / Originala

- Estudio de los niveles de vitamina D en diversas poblaciones** 97
Study of vitamin D levels in different populations
Populazio desberdinengako D bitaminatako mailen ikerketa
Marta Baraia-Etxaburu-Astigarraga, Josu Mirena Baraia-Etxaburu-Artetxe

Revisión / Review / Berrikuspen

- Infección por el virus linfotrópico de células T humano en España–30 años de evolución (1986-2016)** 107
Infection with the human T-cell lymphotropic virus in Spain - 30 years of evolution (1986-2016)
Infekzioa giza T zelulen birus linfotropikoaren eraginez Spainian – 30 urteko eboluzioa (1986-2016)
Beatriz Esparza-Echevarría, Vicente Soriano-Vázquez

Nota clínica / Clinical note / Ohar klinikoa

- Leptospirosis con daño renal irreversible, reporte de caso y revisión de la literatura** 114
Leptospirosis with irreversible renal damage, case report and review of the literature
Giltzurrun-kalte itzulezinarekiko leptospirosis-a, kasu-erreportaria eta literaturaren berrikustea
Juan Carlos H Hernández-Rivera, José Ramón Paniagua-Sierra, Laura Serrano-Alejandri, María Juana Pérez-López, Mariana Salazar-Mendoza

Crítica de libros / Book review / Liburu-kritika

- Nefrología para enfermeros, por Antonio Méndez-Durán y Gabriela Rivera-Rivera** 118
'Nefrología para enfermeros', by Antonio Méndez-Durán and Gabriela Rivera-Rivera
Antonio Méndez-Durán-etik eta Gabriela Rivera-Rivera-tik, Nefrología para enfermeros
María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Nota histórica / Historic note / Ohar historikoa

Hace 80 años..., Dr. Alfredo Espinosa y Orive, consejero de Sanidad del Gobierno vasco 120
80 years ago ... Dr. Alfredo Espinosa-Orive, Counselor of Health of the Basque Government
...Duela 80 urte, Alfredo Espinosa-Orive doktoreak, Osasun sailburua, Eusko Jaurlaritzaren
Julen Ocharan-Corcuera, María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Artículo especial / Special article / Berezia artikuluan

Métodos de evaluación de fragilidad en el adulto mayor oncológico. Proyecto ONCOFRÁGIL 124
Methods to evaluate frailty in elderly patients with cancer. ONCOFRAGIL Project
Heldu zahar onkologikoarengako hauskortasun ebaluazio metodoak. ONCOFRÁGIL-a Proiektua
María José Molina-Garrido, Carmen Guillén-Ponce

Leptospiras y crisis sanitaria en la Ría de Bilbao 132
Leptospiras and health crisis in the estuary of Bilbao
Leptospirak eta Bilboko itsasadarreko osasun-krisia
Francisco L. Dehesa-Santisteban

Nota de seguridad / Pharmaceutical note / Segurtasun oharra

Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes con
gadolinio: actualización 136
Risk of brain deposit formation associated with the administration of gadolinium contrast agents:
update of the information
Gadoliniozko kontraste agenteen erabilpenarekin lotutako garuneko metaketen sortze arriskua:
informazioaren egunaratzea
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



Sala de Prensa online

inicio

quiénes somos

servicios

clientes

trabaja con nosotros

nota 2.0

contacto



Comunicación Sanitaria

Especialistas

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

más información

Comunicación
Sanitaria

amplia especialización

Comunicación
en Congresos

más de 100 gestionados

Comunicación
de Crisis

pautas de gestión

Formación
de Portavoces

expertos en comunicar

Gabinete
de Prensa

gestión de medios

Creación
de Líderes

de opinión / referentes

Consultoría
Estratégica

de comunicación

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

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

Bilbao | Madrid | Vitoria-Gasteiz | México | Brasil



Peces y leptospiras: *that is the question*

Fish and leptospires: *that is the question*

Arrainak eta leptospirak: *that is the question*

Estos días atrás los ciudadanos de Bilbao y Bizkaia han vivido con interés y preocupación la noticia de que tras una prueba deportiva (triatlón), que implicaba nadar en la ría del Nervión, varios participantes habían contraído una enfermedad infecciosa denominada leptospirosis, afortunadamente sin consecuencias letales.

La verdad es que el nombrecito asusta —el léxico médico resulta críptico para la mayoría de las personas por su etimología griega y/o latina—.

Los médicos que tenemos una cierta edad recordamos que, durante las inundaciones de 1983, algunos voluntarios que se prestaron a las labores de limpieza del barro que anegó la práctica totalidad del Casco Viejo de Bilbao, fueron víctimas varios casos semejantes.

El Nervión, ese cauce que vertebraba nuestra ciudad y que encarnó —como si de un personaje misterioso se tratara—, la gran actriz Mariví Bilbao Goyoaga, en la obra teatral *Bilbao Bilbao*, era hace 34 años una inmundicia cloaca, con unas condiciones de salubridad que hacían inviable cualquier posibilidad de vida en el interior de sus aguas, salvo ratas y millones de microorganismos; entre ellos, sin duda, las leptospiras.

La transformación de la metrópoli, tras la crisis de la industrialización y su metamorfosis en una ciudad de servicios, ha tenido como principal símbolo a la propia ría. Tan es así que a la sociedad anónima de capital público creada el 19 de noviembre de 1992, a iniciativa de las administraciones públicas, con el fin de dirigir la recuperación y transformación de zonas degradadas del área metropolitana, se la registró con el nombre de Bilbao Ría 2000.

Curiosa y/o paradójicamente, ahora que las aguas de nuestra ría y sus orillas parecen limpias, y que la vida acuática, animal y vegetal, retorna con pujanza, la lep-

tospira, esta bacteria delgada (del griego *leptos*) y enroscada (del latín *spira*), que pertenece a la familia de las espiroquetas (como el *Treponema pallidum*, responsable de la sífilis, o la *Borrelia burgdorferi*, agente etiológico de la enfermedad de Lyme, que transmiten las garrapatas), digo, que paradójicamente la leptospira empieza otra vez a campar por sus respetos, infectando a algunos de los que se atreven a zambullirse en el Nervión.

Incrédulos se muestran los fundadores del Club de Remo de Deusto, fundado en 1981, que, tras años y años conviviendo con el fango hasta las caderas y con ratas tan grandes que parecían gatos, nunca tuvieron ningún contratiempo infeccioso al respecto. Tan sorprendidos están que han reclamado, junto con otras empresas y asociaciones, que la prensa frene el alarmismo creado tras los cinco casos de leptospirosis detectados en cinco triatletas de los 1.200 que participaron en la competición de Bilbao.

No sé si incrédulo o intrépido —aunque posteriormente arrepentido—, el Alcalde de Bilbao afirmó en un primer momento que no tendría inconveniente en darse un chapuzón en la ría.

¿Pero quién es este "bichito" que tanto parece inquietar a los ciudadanos y a sus autoridades? ¿Por qué después de haber gastado tanto dinero y esfuerzos en mejorar las condiciones de salubridad del Nervión, resulta que podemos ser víctimas de una infección si nos sumergimos en sus aguas? ¿Cómo es posible que se haya invertido el paradigma de "cuanto peor, mejor" en "cuanto mejor, peor".

A la primera pregunta, podría remitir al lector profesional de las ciencias de la salud a cualquier texto de Patología y Clínica Médica, verbigracia: al capítulo 259, página 2.165, firmado por T. Pumarola Suñé (tratado de



Figura 1. Ricardo Franco Vicario.

Medicina Interna Farreras-Rozman, ediciones Elsevier España, 2016), donde se explica que la leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial que afecta a 160 especies de animales salvajes y domésticos que constituyen el reservorio y la fuente de infección para el ser humano. Que las especies más afectadas son los roedores salvajes (ratas), los cuales una vez infectados eliminan las bacterias por la orina. También se dice que en la naturaleza se reproducen únicamente en el animal hospedador y que la leptospira puede sobrevivir durante largo tiempo en el agua o superficies húmedas en ambientes templados y con un pH neutro o ligeramente alcalino. En todo el mundo, especialmente en países en vías de desarrollo, es una enfermedad profesional, asociada a determinadas ocupaciones que facilitan el contacto con los animales o sus productos (tal es el caso de los veterinarios, trabajadores de establos, vaquerías, mataderos, carniceros), o con el medio ambiente contaminado; es decir, a la exposición a suelos húmedos, charcas, barrizales o agua, tal y como ocurre en trabajadores de arrozales o de malanga. La exposición recreativa se ha hecho relativamente más importante en el momento actual, muchas veces asociada al turismo de aventura en áreas endémicas tropicales o después de acontecimientos deportivos. En todos los libros se cita al triatlón de Springfield (Illinois) que en 1998 provocó un gran brote de leptospirosis, siendo el contacto con el agua del lago contaminado el único factor de riesgo identificado en un estudio de casos-controles.

A las preguntas segunda y tercera hay que responder recurriendo a los aspectos ecológicos de las enfermedades infecciosas, tan juiciosa y didácticamente expuestos en el capítulo I del libro del premio Nobel Sir Macfarlane Burnet *Historia de las enfermedades infecciosas* (Alianza Editorial, Madrid 1967).

La ecología no es otra cosa que el estudio de la economía de los organismos vivos; organismos que interac-

cionan entre sí —sean o no de su misma especie—, siempre condicionadas las consecuencias al medio ambiente. En el terreno de las enfermedades infecciosas, la epidemiología es la fase de la ecología microbiana que estudia aquellos factores del medio ambiente que influyen sobre la frecuencia de las enfermedades.

En un reciente artículo de David Olabarri (dolabarri@elcorreo.com) (*Las vidas de la ría*, El Correo 2-07-2017), un responsable de la empresa Urgarbi, que se ocupa de la limpieza de la superficie de la ría de Bilbao, da en el clavo con la siguiente afirmación: “Antes los barcos venían a Bilbao porque la acidez del agua les limpiaba el casco. Hoy se llenan de vegetación”.

En efecto, el cambio climático, con el calentamiento global del planeta, los fuertes calores que hemos padecido en este Bilbao “tropical”, y la ausencia de la lluvia ácida del pretérito industrial, han propiciado que las leptospiras, arrojadas a la ría cuando el ejército de ratas infectadas micciona en sus orillas, sobrevivan como a ellas les gusta: en agua templadita y con un pH neutro o ligeramente alcalino. Así de sencillo.

Afortunadamente es una enfermedad que tiene un eficaz protocolo diagnóstico microbiológico: cultivos de sangre y orina de los organismos (personas y animales) infectados, detección de anticuerpos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

El 15% de las personas infectadas no padece la enfermedad (formas subclínicas). Entre las que sufren síntomas, en un 90% las manifestaciones son leves y solo entre un 5 y un 10% la leptospirosis exhibe formas graves icterohemorrágicas, denominadas enfermedad de Weil, descritas por este autor en 1886.

Por fortuna también, el tratamiento es muy eficaz (penicilina y, como alternativa, doxiciclina).

La profilaxis de los animales (ganado, mascotas) con vacunas muertas es práctica habitual en nuestro medio. La inmunización de los seres humanos no está estandarizada, si bien en Francia, Cuba y en algún país asiático se dispone de una vacuna para trabajadores de ocupaciones de alto riesgo. Evidentemente, los roedores salvajes se escapan a este control.

En las personas que inevitablemente estén expuestas a leptospiras en entornos peligrosos, se recomienda profilaxis con doxiciclina semanal, que ha demostrado eficacia en personal militar sometido a entrenamientos en zonas húmedas selváticas.

El que quiera peces en el Nervión, ya los tiene. Que se moje el culo, pero que sepa que las leptospiras son también inquilinos de la ría, de toda la vida.

Ricardo Franco Vicario
Especialista en Medicina Interna
Profesor titular de la UPV/EHU
Presidente de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

EDITORIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):95-96

Ciencia y religión

Science and religion

Zientzia eta erlijioa

Texto publicado originalmente en la revista electrónica [Campusa](#), revista digital de la UPV/EHU.

Soy científico y creyente (cristiano), y esto no me parece en modo alguno incompatible. Los científicos somos, en el imaginario popular, ateos o agnósticos, pero la realidad es otra. Sin datos numéricos en la mano, me atrevería a afirmar que entre los científicos hay tantos creyentes como entre las arquitectas, los peluqueros o las notarias. O sea, muy pocos, pero no menos que en otras profesiones. Es cierto que hay científicos distinguidos que han expuesto y defendido públicamente su increencia, y en cambio han sido escasos los que abiertamente han dado a conocer su fe. Quizá se deba esto a que los científicos somos, con los filósofos, los principales usuarios de esa maravillosa herramienta que es la razón humana, y con la pura razón es fácil defender la increencia, pero imposible argumentar la fe. Sin embargo, la razón no se aplica a todos los ámbitos de la vida humana, ni siquiera a los más importantes. No nos guía la razón cuando nos enamoramos, ni cuando nos maravilla una cantata de Bach, ni cuando contemplamos el panorama desde un monte de esforzada ascensión. Y tampoco cuando esperamos, contra toda esperanza, que nuestras vidas tengan un sentido trascendente. El racionalismo, cuando considera la razón como único criterio de actuación y pensamiento, se convierte en un fundamentalismo más, felizmente ignorado por la mayoría, incluso, de los científicos.

Es un error común el suponer que ciencia y religión son intrínsecamente incompatibles. Más bien, a lo largo de la historia los enfrentamientos se han producido entre científicos y eclesiásticos, o entre ciencia e iglesia,

lo que es muy diferente. En la casi totalidad de los casos, los malentendidos han sido causados por la actuación de las iglesias al intentar opinar, cuando no dogmatizar, sobre cuestiones que no eran de su competencia. La cosa es sencilla: los temas accesibles a la sola razón pertenecen a la ciencia. La verdadera especialidad de la ciencia es la razón, y es muy difícil batirle en ese terreno. Pero la ciencia tiene sus limitaciones, impuestas por lo que se ha venido a llamar el "método científico". La principal, y obvia, es que la ciencia solo puede discurrir sobre objetos o fenómenos reproducibles, u observables con regularidad, o al menos sobre abstracciones (por ejemplo, los números) susceptibles de someterse a la razón. En general, para su progreso, la ciencia necesita hipótesis que puedan ser o refutadas o reforzadas por métodos racionales. Cuando las hipótesis no pueden ser así puestas a prueba, dejan de ser científicas. La "hipótesis de Dios" sería una malísima hipótesis, por la imposibilidad de comprobarla. Parece claro que un dios no puede caber en la razón de su criatura. En contra de lo que se nos enseñaba, santo Tomás de Aquino no intentó "demostrar" la existencia de Dios con sus famosas "cinco vías". Era demasiado buen filósofo para eso. Se oyen a veces cosas como: "Yo no acepto/creo más que lo que se puede demostrar por la razón/científicamente". Quienes esto dicen ignoran el principio, indemostrado e indemostrable, en el que se basa toda la ciencia, a saber, que la naturaleza sea accesible a la razón humana. Desde hace unos veinticinco siglos trabajamos basados en esa suposición, la verdad es que no nos ha ido mal con ella, pero, insisto, no la podemos demostrar. O sea, que el racionalismo a ultranza tiene poca base.

De los diversos intentos de facilitar la convivencia de ciencia y religión me gusta el de Stephen Jay Gould, cien-

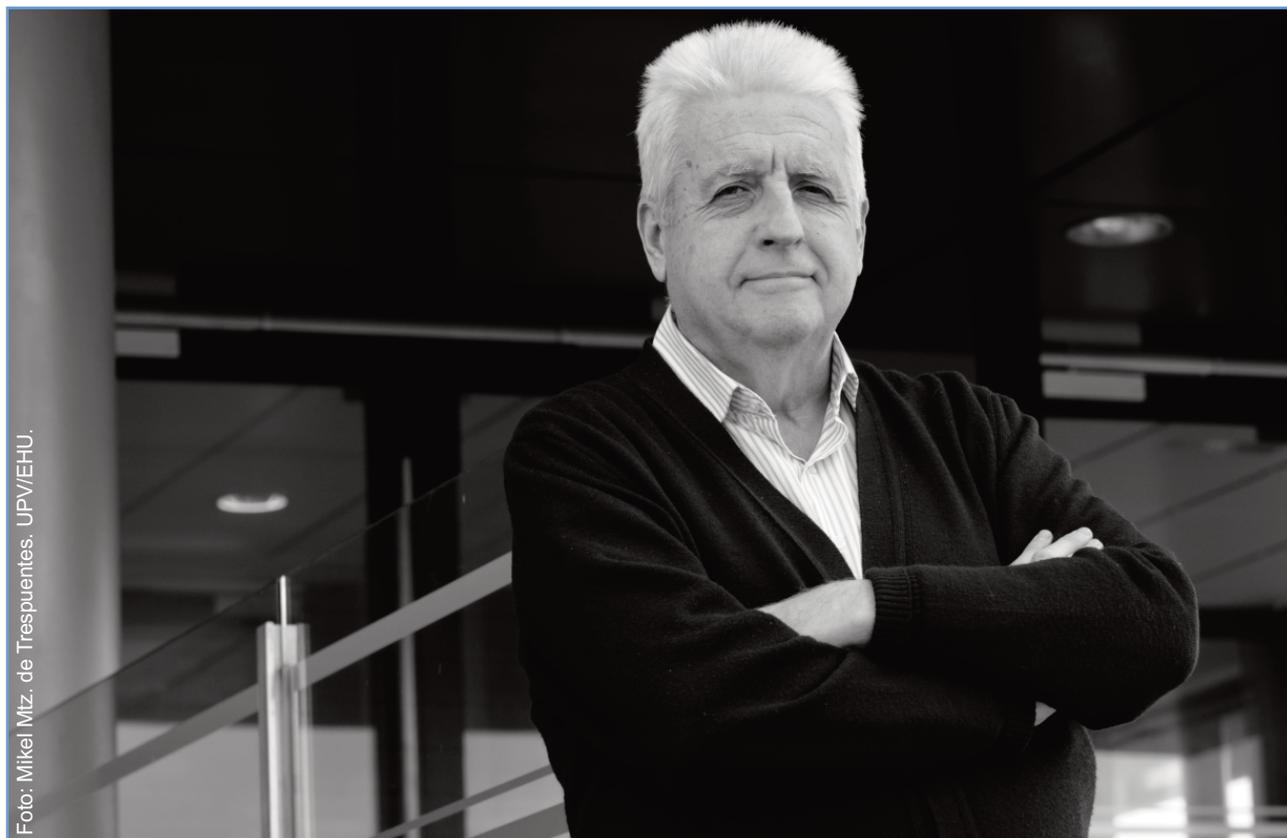


Foto: Mikel Miz. de Trespuentes. UPV/EHU.

Figura 1. Félix M. Goñi.

tífico y filósofo de la ciencia, judío agnóstico que miraba con simpatía el fenómeno religioso. Gould propuso la regla NOMA (*non-overlapping magisteria*, o magisterios no coincidentes) para explicar que tanto la ciencia como la religión tenían cada una un cuerpo de conocimientos, o “magisterio”, sólo que trataban de asuntos muy distintos, que no coincidían en la práctica en ningún punto. Yo creo que NOMA, como toda buena regla, necesita de una cierta flexibilidad. Así, me alinee con los que consideran que la ciencia ha cambiado nuestra visión de Dios, naturalmente que sin pretenderlo. Y también creo, aunque esto sea más discutible, que nuestra idea de Dios ha podido influir en la ciencia (más allá del efecto estimulante que las críticas de las iglesias han tenido en ciertos investigadores, lo que está fuera de toda duda).

Otra idea, muy extendida en el gran siglo de la ciencia (me refiero al siglo XIX), es la de que la ciencia acabará por explicarlo todo, y ya no quedará hueco para el misterio ni, por ende, para la religión. Hoy día hay pocos científicos que apoyen este punto de vista. La razón es que, según experiencia común de los investigadores, cuando estos se enfrentan a un enigma, y logran descifrarlo, en el proceso aparecen varios enigmas nuevos cuya existencia ni se sospechaba. El resultado es que, cuanto más crece nuestro conocimiento, más aumenta

la conciencia de lo que ignoramos. Acabamos de explorar un charquito y se nos revela detrás un océano desconocido. Así pues, el día en que la ciencia acabe con el misterio no parece cercano.

A mí me gustaría que existiesen hoy en día unos buenos debates ciencia-religión, como las discusiones épicas entre Thomas Huxley (amigo de Darwin) y el obispo Wilberforce sobre la evolución, o las muy aceradas entre Bertrand Russell y el jesuita P. Frederick C. Copleston, retransmitidas por la BBC en los años cuarenta. De estos debates salían reforzadas ambas, la ciencia y la religión, incluso si en su tiempo esto no era inmediatamente percibido. Pero en éstos que el alcalde Tierno llamó “tiempos de incuria y atrevimiento” lo que predomina en nuestros conciudadanos es una ignorancia bobaliconamente satisfecha ante la ciencia, y una actitud *nini*, ni creencia ni increencia, en temas religiosos. A pesar de mi presunta religiosidad, mi propuesta en este campo no es “por la paz, un avemaría” sino, por la vitalidad de la ciencia y de la religión, un buen debate.

Félix M. Goñi
Bioquímico



Estudio de los niveles de vitamina D en diversas poblaciones

Marta Baraia-Etxaburu-Astigarraga, Josu Mirena Baraia-Etxaburu-Artetxe

Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Leioa, Bizkaia

Recibido el 16 de mayo de 2017; aceptado el 24 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Vitamina D.
Deficiencia.
Insuficiencia.
Estudiantes.
Hipotiroidismo.
Infección osteoarticular.

Resumen:

Introducción. Numerosos estudios han objetivado una elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D tanto en población sana como en enfermos con diversas patologías. Además, algunos autores consideran que el déficit de vitamina D podría influir en la evolución de estas patologías.

Objetivo. El objetivo del estudio es determinar las concentraciones séricas de vitamina D en tres grupos diferentes de nuestro entorno (jóvenes sanos, pacientes con hipotiroidismo autoinmune y pacientes con infección osteoarticular) y comparar nuestros resultados con los obtenidos previamente en la literatura médica.

Métodos. Estudio observacional y descriptivo en 260 sujetos pertenecientes a tres grupos: 100 jóvenes sanos, 125 pacientes hipotiroideos y 35 pacientes con infección osteoarticular. En todos ellos se determinó la concentración sérica de vitamina D.

Resultados. Sólo un 15,4% del total de sujetos estudiados presentó valores suficientes de vitamina D (≥ 30 ng/ml), y por lo tanto, el 84,6% restante presentaban valores inadecuados: 43,1% con niveles insuficientes (21-29 ng/ml) y 41,5% con niveles deficientes (≤ 20 ng/ml). La prevalencia de déficit de vitamina D en los jóvenes sanos fue del 21%, en los pacientes con hipotiroidismo del 49,6% y en los pacientes con infección osteoarticular del 62,9%. Sólo presentaron valores suficientes de vitamina D el 22% de los jóvenes sanos, el 12,8% de los pacientes con hipotiroidismo y el 2,9% de los pacientes con infección osteoarticular.

Conclusiones. Se objetivó una prevalencia muy elevada de niveles inadecuados de vitamina D en las tres poblaciones, similar a los datos publicados en estudios previos. La prevalencia de déficit de vitamina D (≤ 20 ng/ml) fue mayor en los pacientes con infección osteoarticular, seguida de la de los pacientes hipotiroideos y por último la de los jóvenes sanos. En base a estos datos, debería realizarse la determinación de la concentración sérica de vitamina D en las poblaciones con riesgo de déficit, así como plantearse la necesidad de administrar alimentos suplementados con vitamina D a la población general.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Study of vitamin D levels in different populations

Abstract:

Introduction. Numerous studies have shown a high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in both healthy population and patients with different diseases. In addition, vitamin D deficiency is considered to have a great impact in the evolution of these diseases.

Objective. The main aim of this study is to measure vitamin D levels in three different populations (healthy young students, patients with autoimmune hypothyroidism and patients with bone and joint infection), and to compare the obtained results with previously published studies.

Methods. A total of 260 participants were included: 100 healthy young students, 125 hypothyroid patients and 35 patients with bone and joint infections. The prevalence of vitamin D (25(OH)D) sufficiency (≥ 30 ng/ml), insufficiency (21-29 ng/ml) and deficiency (≤ 20 ng/ml) was evaluated.

Results. While 15.4% of the studied subjects were vitamin D sufficient, 43.1% were insufficient and 41.5% were deficient. The prevalence of vitamin D deficiency in the healthy student's group was 21%, it increased to 49.6% in the group of patients with hypothyroidism and added up to 62.9% in the ones with bone and joint infections. The research proved that only 22% of the healthy young people, 12.8% of the hypothyroid patients and 2.9% of the patients with bone and joint infection had sufficient levels of vitamin D.

Conclusions. The prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels was very high in each study group, similar to those in previously published studies. Our data strongly suggest that vitamin D levels should be measured in the population at risk of vitamin D deficiency (such as patients with bone and joint infection and patients with hypothyroidism), and that vitamin D-enriched food should be promoted for the general population.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Vitamin D.
Deficiency.
Insufficiency.
Hypothyroidism.
Students.
Bone and joint infection.

D bitamina odol-mailaren azterketa populazio desberdinetan

Laburpena:

Sarrera. Ikerlan askok D bitamina gutxiegitasun eta eskasiaren prebalentzi altua aurkitu dute, bai populazio osasuntsuan bai patologia desberdinak dituzten gaixoetan. Bestalde, D bitamina eskasiak patologia hauen garapenean eragina izan dezaketela uste da.

Helburua. Ikerlan honen helburua hiru talde desberdinetan (gazte osasuntsuak, hipotiroidismo autoinmunea duten gaixoak eta infekzio osteoartikularra dutenak) D bitamina odol-mailak neurtzea eta gure emaitzak beste ikerlan batzuetan aurkitutakoekin konparatzea izan da.

Metodologia. Behaketa eta deskribapen-azterketa honetan 260 partehartzaile hiru talde desberdinetan banatu ziren: 100 gazte osasuntsu, hipotiroidismo autoinmunea duten 125 gaixo eta infekzio osteoartikularra duten 35 gaixo. D bitaminaren (25(OH)D) egokitasuna (≥ 30 ng/ml), gutxiegitasuna (21-29 ng/ml) eta eskasiaren (≤ 20 ng/ml) prebalentziak neurtu ziren.

Emaitzak. Aztertutako partaide guztien artean, %15,4k bakarrik izan zuen D bitamina balio normala, %43k D bitamina gutxiegitasuna zuen eta %41,5ak eskasia. D bitamina eskasiaren prebalentzia gazteen taldean %21ekoa izan zen, hipotiroidismoa zuten gaixoen artean %49,6koa eta infekzio osteoartikularra zutenetan %62,9koa. D bitamina balio egokia gazte osasuntsuen %22ak izan zuen, hipotiroidismoa zuten gaixoen %12,8ak eta infekzio osteoartikularra zutenen %2,9ak.

Ondorioak. D bitamina eskasiaren prebalentzia oso altua izan zen gure hiru populazioetan, argitaratu diren beste ikerlanetan gerta den antzera. Datu hauetan oinarriturik, D bitamina eskasia izateko arriskua duten populazioetan, hormona honen neurketa serioa egin beharko litzateke (adibidez, hipotiroidismo edo infekzio osteoartikularra dutenetan) eta, bestalde, biztanleri orokorrean, baloratu beharko litzateke elikagaiak D bitaminaz osatu behar diren.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

GILTZA-HITZAK

D bitamina.
Eskasia.
Gutxiegitasuna.
Ikasleak.
Hipotiroidismoa.
Infekzio osteoartikularra.

Introducción

La vitamina D es una vitamina liposoluble que en realidad se comporta más como una hormona que como un micronutriente esencial. Es la única vitamina que el organismo es capaz de sintetizar y ejerce su acción mediante la unión al receptor de vitamina D (VDR) regulando la expresión de diversos genes. Se ha demostrado (Verstuyf et al., 2010) la existencia del receptor VDR no sólo en el hueso, riñón e intestino (órganos asociados clásicamente a la acción de la vitamina D) sino también en el músculo, la piel, el hígado, los órganos reproductores y el sistema inmune (Di Rosa et al., 2012).

Las funciones más conocidas de la vitamina D son la regulación de las concentraciones de calcio y fósforo en el organismo y su participación en la mineralización ósea. Sin embargo, el hecho de que existan receptores para la misma en muchos otros tejidos, indica que la vitamina D juega un papel importante en diversos órganos y tejidos, incluido el sistema inmune (Lemire et al., 1984, y Rigby et al., 1984).

La fuente principal de vitamina D en el organismo (80-90%) es la que proviene de su síntesis en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol, el cual se transforma en vitamina D₃ o colecalciferol por la acción de la radiación ultravioleta solar (Stroud et al., 2008). El 10% restante procede de la dieta. Se trata de una proporción pequeña debido a que la vitamina D está presente en pocos alimentos, como los pescados grasos (arenque, salmón, atún, caballa) y el aceite de hígado de bacalao (Holick et al., 2007). Existen también, algunos alimentos enriquecidos con vitamina D como la leche, yogures, cereales y zumos, pero solo los toma una pequeña parte de la población.

Como es conocido, la vitamina D precisa de dos hidroxilaciones para alcanzar su forma activa. La primera hidroxilación se produce en el hígado, donde se transforma en 25-OH-vitamina D. Esta es la forma predominante en la circulación sanguínea y la que mejor refleja los depósitos de la vitamina en el organismo, por lo que es la que habitualmente se utiliza para determinar las concentraciones de vitamina D en la población.

Posteriormente, se produce una segunda hidroxilación en el riñón, transformándose en su forma activa o 1,25-OH₂-vitamina D.

Se han publicado numerosos estudios que muestran que las concentraciones séricas de vitamina D son inadecuadas en una parte importante de la población, especialmente cuando se presentan patologías como las enfermedades autoinmunes, las neoplasias, las infecciones o las enfermedades cardiovasculares. Diversos autores consideran que el déficit de vitamina D podría influir en la evolución de estas patologías.

1. Objetivo

El objetivo del presente estudio es determinar las concentraciones séricas de vitamina D en tres grupos diferentes de nuestro entorno (un grupo de jóvenes sanos y dos grupos de pacientes; uno de ellos con hipotiroidismo autoinmune y el otro con infección osteoarticular) y comparar nuestros resultados con los

obtenidos en trabajos previos publicados en la literatura médica.

Material y métodos

1. Poblaciones del estudio

Se estudiaron un total de 260 individuos distribuidos en tres poblaciones.

1.1. Pacientes con hipotiroidismo

Se trata de 125 pacientes hipotiroideos de ambos sexos que fueron atendidos en una consulta de endocrinología privada.

1.2. Pacientes con infección osteoarticular

Este grupo está constituido por 35 pacientes con infección osteoarticular (activa o con antecedente reciente) de ambos sexos, que fueron atendidos en la consulta del Servicio de Enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Basurto.

1.3. Jóvenes sanos

Grupo formado por 100 estudiantes de bachillerato de ambos sexos del instituto vizcaíno de Arrigorriaga, que no presentaban ninguna patología médica conocida.

2. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y descriptivo realizado sobre las tres poblaciones descritas en el apartado anterior.

Los sujetos correspondientes al grupo de jóvenes sanos participaron de manera voluntaria y todos ellos firmaron un consentimiento informado antes de iniciar el estudio. Los que eran mayores de edad lo firmaron ellos mismos; los consentimientos de los que eran menores fueron firmados por sus padres o tutores legales.

El Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Basurto autorizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes con infección osteoarticular para este estudio.

La revisión de las historias de los pacientes con hipotiroidismo que asistían a una consulta de endocrinología privada, ha cumplido con las normas indicadas en Ley 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, respetando la confidencialidad de los datos clínicos de los pacientes.

A todos los sujetos se les extrajo una muestra de sangre en ayunas para determinar la concentración sérica de 25(OH)D.

Se estudió el IMC (índice de masa corporal) en el grupo de jóvenes sanos y en el grupo de pacientes hipotiroideos. No dispusimos de este dato en el grupo de pacientes con infección osteoarticular.

3. Variables estudiadas

Las variables estudiadas han sido las siguientes:

- Patología: Jóvenes sanos (1); Hipotiroidismo (2); Infección osteoarticular (3).
- Edad.
- Sexo.

Tabla I
Características basales de los grupos estudiados: número de pacientes, edad e IMC (media \pm desviación estándar)

	Total	Jóvenes sanos	Hipotiroidismo	Inf. osteoarticular
Número, n (%)	260 (100)	100 (38,5)	125 (48,1)	35 (13,5)
Edad (años)	38,7 \pm 22,5	16,5 \pm 1,3	48,5 \pm 16,2	68,5 \pm 11,9
IMC (kg/m ²)		21,6 \pm 2,9	26,1 \pm 4,8	

- Valores de 25(OH)D.
- IMC.

4. Criterios de inclusión

Debido a la variación estacional relacionada con los niveles de 25(OH)D, únicamente se incluyeron en el estudio las determinaciones de vitamina D realizadas entre los meses de diciembre y junio, ambos inclusive, entre los años 2011 y 2016.

5. Criterios de exclusión

Se excluyeron los individuos que estuvieran recibiendo o hubieran recibido algún tratamiento que incluyera suplementos de calcio o vitamina D en el momento de la determinación analítica.

6. Determinación de 25(OH)D

Las determinaciones de vitamina D se realizaron en el Hospital Universitario de Basurto y en dos laboratorios externos: Medikosta y Laboratorio Axpe.

En los tres laboratorios la técnica de determinación de vitamina D fue la misma y se realizó mediante el analizador Modular Analytics E 170, utilizando el test Elecsys vitamina D, el cual se basa en una prueba de quimioluminiscencia.

El intervalo de medición fue de 3 a 70 ng/ml. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron 1,7%-7,5% y 2,2%-13,6%, respectivamente.

Se clasificó a los sujetos en tres grupos en base a las concentraciones séricas de vitamina D que presentarían:

- \leq 20 ng/ml: deficientes.
- 21-29 ng/ml: insuficientes.
- \geq 30 ng/ml: suficientes.

7. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las varia-

bles cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar y las variables cualitativas, como frecuencia y porcentajes.

Resultados

La Tabla I muestra las características basales de los grupos estudiados.

Se obtuvieron datos de 260 sujetos: 125 presentaban hipotiroidismo (48,1% de la población estudiada), 100 eran jóvenes sanos (38,5%) y 35 padecían una infección osteoarticular (13,5%).

De los pacientes estudiados en este último grupo, 17 (48,5%) presentaron una infección de prótesis articular y 18 (51,5%) una osteomielitis o una infección de pie diabético.

La edad media de las tres poblaciones fue de 38,7 \pm 22,5, siendo la de los jóvenes sanos de 16,5 \pm 1,3, la de los pacientes con hipotiroidismo de 48,5 \pm 16,2 y la de los pacientes con infección osteoarticular de 68,5 \pm 11,9.

El IMC en el grupo de jóvenes sanos fue de 21,6 \pm 2,9 kg/m² y en el grupo de pacientes hipotiroideos se obtuvo un valor de 26,1 \pm 4,8 kg/m².

La Tabla II muestra la distribución de los grupos por sexo.

De todos los sujetos estudiados, el 68,8% eran mujeres. Estas predominaron en dos de los tres grupos (hipotiroidismo y jóvenes sanos), pero en el grupo correspondiente a los pacientes con infección osteoarticular predominaron los varones. En la Figura 1 se muestran estos datos de manera gráfica.

1. Resultados de la determinación de vitamina D

Del total de los individuos estudiados, únicamente 40 (15,4%) mostraron valores suficientes de vitamina D (\geq 30 ng/ml), mientras que los 221 sujetos restantes (85%) tenían niveles inadecuados.

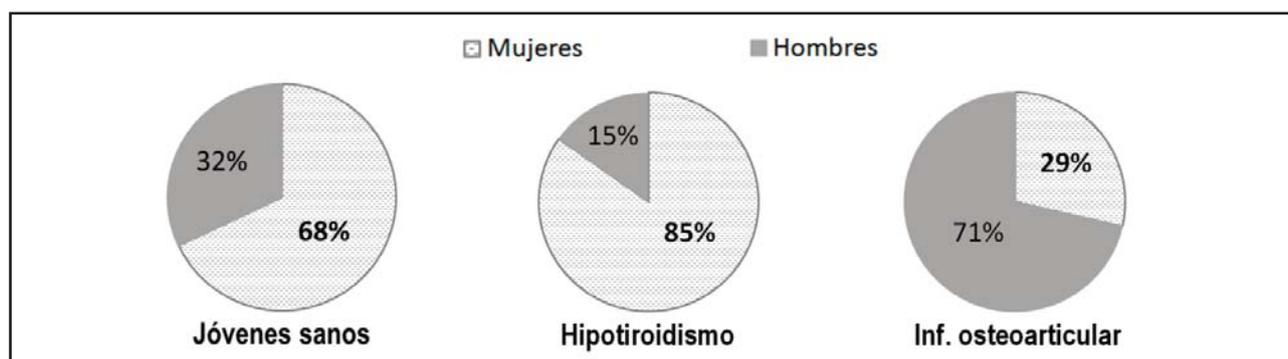


Figura 1. Distribución de los grupos por sexo (%).

Tabla II
Distribución de los grupos por sexo: n (%)

	Total	Varones	Mujeres
Total	260 (100)	81 (31,5)	179 (68,8)
Jóvenes	100 (38,5)	32 (32)	68 (68)
Hipotiroidismo	125 (48,1)	19 (15,2)	106 (84,8)
Inf. osteoarticular	35 (13,5)	25 (71,4)	10 (28,6)

De estos últimos, 112 (43,1%) presentaban niveles insuficientes (21-29 ng/ml) y 108 (41,5%) niveles deficientes (≤ 20 ng/ml). Estos datos se muestran en la Figura 2.

En cada uno de los grupos estudiados, los resultados de la determinación de vitamina D (suficiente/insuficiente/deficiente) fueron los siguientes (Tabla III).

En el grupo de jóvenes sanos, 22 (22%) mostraron valores suficientes, 57 (57%) valores insuficientes y 21 (21%) valores deficientes.

En el grupo de pacientes con hipotiroidismo, 16 (12,8%) mostraron valores suficientes, 47 (37,6%) valores insuficientes y 62 pacientes (49,6%) valores deficientes.

En el grupo de pacientes con infección osteoarticular, sólo 1 paciente (2,9%) mostró valores suficientes, encontrándose insuficiencia en 12 pacientes (34,2%) y deficiencia en 22 pacientes (62,9%).

La Figura 3 muestra gráficamente estos porcentajes de prevalencia de valores de vitamina D (suficientes/insuficientes/deficientes) en cada uno de los grupos.

La concentración media de vitamina D en el total de los sujetos estudiados fue de $21,9 \pm 8,6$ ng/ml. En el rango de valores suficientes (≥ 30 ng/ml) se obtuvo una media de $36,5 \pm 4,2$ ng/ml, en el de valores insuficientes (21-29 ng/ml) de $24,4 \pm 2,8$ ng/ml y en el de valores deficientes (≤ 20 ng/ml) de $14,1 \pm 4,3$ ng/ml (Tabla IV).

Analizando la media por grupos, en el grupo de jóvenes sanos se obtuvo una media de $25,7 \pm 7,3$ ng/ml,

en el grupo de pacientes con hipotiroidismo de $20,2 \pm 8,6$ ng/ml y por último, en el grupo de pacientes con infección osteoarticular la media fue de $17,3 \pm 7,8$ ng/ml.

Discusión

En este trabajo, en el que hemos estudiado las concentraciones séricas de vitamina D en tres poblaciones diferentes de nuestro entorno, hemos encontrado en todas ellas una muy alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D. De hecho, los niveles eran suficientes sólo en un 15,4% de los sujetos estudiados y por lo tanto, inadecuados en el 84,6% restante. De éstos, prácticamente la mitad presentaban valores de vitamina D insuficientes y la otra mitad deficientes.

Como cabía esperar, los sujetos sanos tenían niveles inadecuados de vitamina D en una menor proporción que los enfermos con hipotiroidismo (78% vs 87%) y que los enfermos con infección osteoarticular (78% vs 97%).

Asimismo, la prevalencia de déficit de vitamina D (≤ 20 ng/ml) fue mayor, en primer lugar, en los pacientes con infección osteoarticular (62,9%), en segundo lugar, en los pacientes hipotiroideos (49,6%) y por último, en los sujetos sanos (21%).

Conviene resaltar que los pacientes con infección osteoarticular eran los que presentaban una mayor prevalencia de déficit de vitamina D (62,9%). Esto se puede

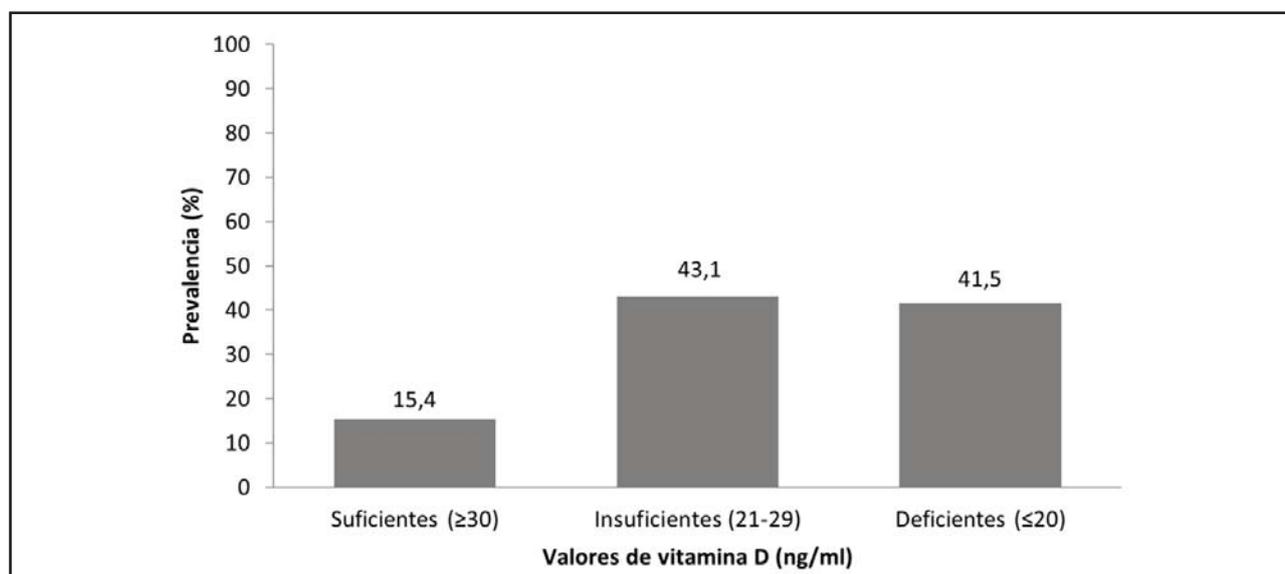


Figura 2. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D (%). Valores suficientes: ≥ 30 ng/ml; Insuficientes: 20-30 ng/ml; Deficientes ≤ 20 ng/ml.

Tabla III
Prevalencia de valores óptimos, insuficiencia y deficiencia de vitamina D en el total de individuos y en cada uno de los grupos. Número (n) y porcentajes (%)

	Total	Jóvenes sanos	Hipotiroidismo	Inf. osteoarticular
Valores óptimos (%)	40 (15,4)	22 (22)	16 (12,8)	1 (2,9)
Insuficiencia (%)	112 (43,1)	57 (57)	47 (37,6)	12 (34,2)
Deficiencia (%)	108 (41,5)	21 (21)	62 (49,6)	22 (62,9)
Total	260 (100)	100 (38,5)	125 (48,1)	35 (13,5)

deber a la elevada edad de los pacientes de este grupo ($68,5 \pm 11,9$) comparada con la de los pacientes con hipotiroidismo ($48,5 \pm 16,2$) y la de los jóvenes sanos ($16,5 \pm 1,3$), ya que se conoce que las personas de mayor edad tienen un mayor riesgo de padecer déficit de vitamina D por la menor exposición solar y la menor ingesta de alimentos que contengan vitamina D.

Tras estas consideraciones generales, vamos a realizar un análisis pormenorizado de cada uno de los tres grupos por separado.

1. Sujetos sanos

En el grupo de 100 estudiantes sanos, hemos obtenido un valor medio de vitamina D de $25,7 \pm 7,3$ ng/ml, y hemos objetivado que sólo el 22% tenían niveles óptimos de vitamina D. Por lo tanto, la inmensa mayoría de los estudiantes presentaban niveles inadecuados de vitamina D (57% insuficientes y 21% deficientes).

Estos resultados son sorprendentes, teniendo en cuenta que se trata de un grupo de personas sanas, jóvenes, que teóricamente no tienen los factores de riesgo conocidos para presentar insuficiencia de vitamina D; es decir, son jó-

venes y realizan actividades al aire libre, con buena exposición solar y con dietas supuestamente adecuadas.

Sin embargo, al comparar nuestros resultados con los de la literatura médica, hemos observado que ya en tres trabajos realizados previamente en España, también se encontraron concentraciones séricas de vitamina D mucho más bajas de lo esperado en individuos sanos sin factores de riesgo para el déficit de vitamina D.

En el estudio realizado por los autores González-Padilla et al. (2010) en 103 estudiantes de medicina de Gran Canaria, se obtuvo un valor medio de vitamina D de $27,9 \pm 12,4$ ng/ml y se encontraron valores inferiores a 30 ng/ml, es decir, inadecuados, en el 61,2% de los alumnos. De estos, el 28,6% mostró valores insuficientes y el 32,6% valores deficientes.

Un estudio similar fue realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (Catalayud et al., 2009). En este trabajo participaron 116 miembros del personal sanitario, la mayoría de ellos médicos internos residentes, en los que se obtuvo un valor medio de vitamina D de $24,6 \pm 6,98$ ng/ml y el 83,6% presentó valores inadecuados de la misma (56% insuficientes y 32,6% deficientes).

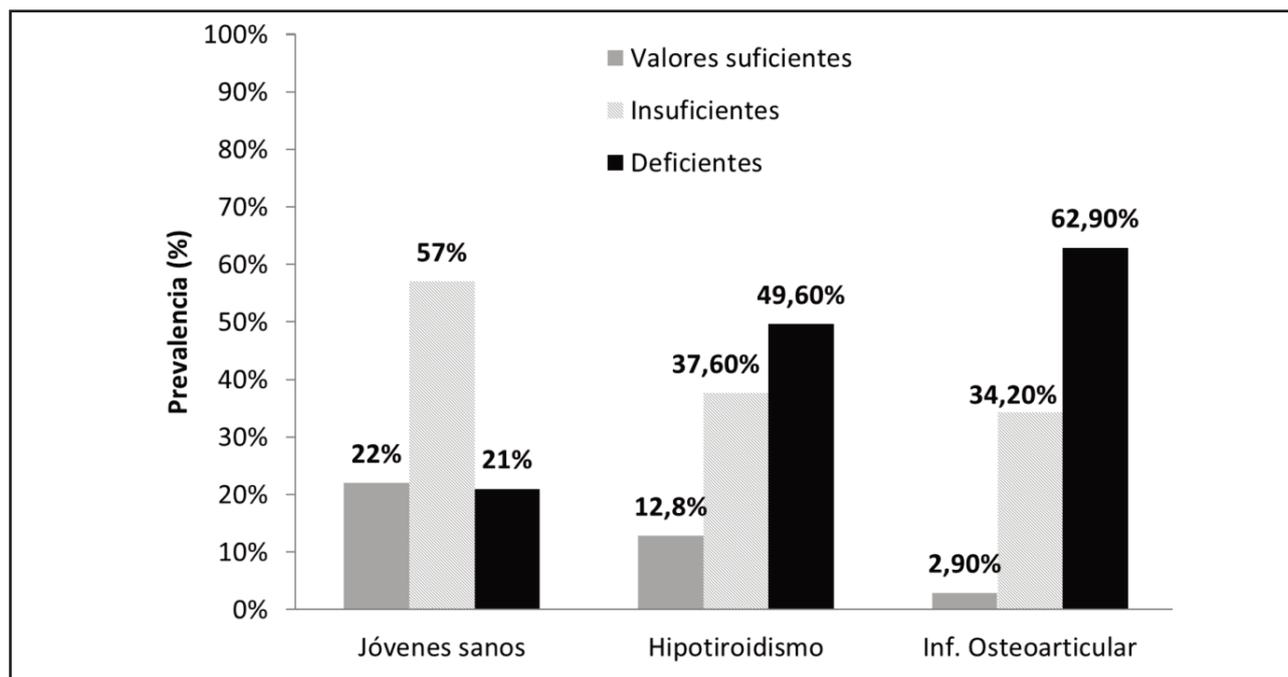


Figura 3. Prevalencia de los valores de vitamina D en cada uno de los grupos estudiados (%). Valores suficientes: ≥ 30 ng/ml, insuficientes: 20-30 ng/ml y deficientes: ≤ 20 ng/ml.

Tabla IV
Valores de vitamina D (media \pm desviación estándar) en el total y en los diferentes grupos

	Total	Valores óptimos	Insuficiencia	Deficiencia
Total	21,9 \pm 8,6	36,5 \pm 4,2	24,4 \pm 2,8	14,1 \pm 4,3
Jóvenes sanos	25,7 \pm 7,3	36,6 \pm 3,9	24,9 \pm 2,8	16,6 \pm 2,7
Hipotiroidismo	20,2 \pm 8,6	36,4 \pm 4,7	23,5 \pm 2,7	13,8 \pm 4,3
Inf. osteoarticular	17,3 \pm 7,8	35	26 \pm 2,7	13 \pm 4,5

Un tercer estudio realizado por los autores Higuera et al. (2011) analizó las concentraciones séricas de vitamina D en un grupo de 163 sujetos pertenecientes a un Centro de Salud de Tenerife a los que se les realizó un análisis de sangre por alguna razón médica. La mitad de los sujetos (50,6%) presentaron niveles inferiores a 30 ng/ml de vitamina D, por lo tanto, niveles inadecuados.

Al ubicarse los tres estudios mencionados, al igual que el nuestro, en un país situado al sur de Europa con muchas horas de sol al día, la alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D encontrada podría deberse a una exposición solar real menor de la esperada o a la utilización excesiva de productos de protección solar. Otra posible explicación podría estar relacionada con una baja ingesta de alimentos ricos en vitamina D.

2. Pacientes con infección osteoarticular

La prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D en el grupo de 35 pacientes con infección osteoarticular activa o reciente fue prácticamente absoluta (97%).

Además, la mayoría de los pacientes presentaba concentraciones séricas de vitamina D deficientes (62,9%). Este déficit fue significativamente mayor que el encontrado en el grupo de pacientes con enfermedad tiroidea (49,6%) y que el encontrado en los jóvenes sanos (21%).

Diversos estudios, como los realizados por Maier et al. (2013) y por Bogunovic et al. (2010) que estudiaron los niveles de vitamina D en pacientes con patología traumatológica en los que estaba previsto realizar algún tipo de intervención quirúrgica, han hallado una importante deficiencia de vitamina D.

Por otro lado, en cuanto a la influencia que puede tener la vitamina D en las infecciones en general, se han relacionado las bajas concentraciones de vitamina D en sangre con un mayor riesgo de sufrir infecciones del tracto respiratorio (Ginde et al., 2009) y un ensayo clínico demostró que los suplementos con vitamina D reducían el riesgo de padecer una gripe (Urashima et al., 2010).

Existen dos trabajos que han estudiado concretamente la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con infección osteoarticular (fundamentalmente infección protésica) que han encontrado una importante asociación, aunque con algunos matices.

El primero es un estudio alemán (Maier et al., 2014) en el que se evaluaron 50 pacientes con infección protésica, objetivando una deficiencia en el 86%, mucho más elevada que en el grupo de 109 pacientes programados

para la colocación de una prótesis articular (64%) y que la de un grupo de 31 pacientes con aflojamiento aséptico de prótesis y pendientes de cirugía (52%).

El segundo es un trabajo con un tamaño muestral más reducido (Signori et al., 2014), donde un grupo de investigadores italiano encontró nuevamente una alta prevalencia global de deficiencia de vitamina D (16,5 \pm 5,4 ng/ml) en 42 pacientes con patología osteoarticular. Sin embargo, este déficit era menor en los 23 pacientes con infección de prótesis (18,5 \pm 6,5 ng/ml) que en los 19 pacientes con aflojamiento aséptico de prótesis (13,6 \pm 9,4 ng/ml). Los autores comentan que en estos resultados podría haber influido el pequeño número de pacientes estudiado y el hecho de que todas sus infecciones de prótesis fueran tardías y por tanto por bacterias poco patógenas.

Existe además otro trabajo realizado en 125 pacientes con infección de pie diabético en el que también se demostró que tenían un déficit de vitamina D significativamente más severo que el de otro grupo de pacientes diabéticos sin infección (Tiwari et al., 2013).

Estudios previos han relacionado a la vitamina D con diversas alteraciones inmunológicas y con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de una infección. Así, trabajos *in vitro* han demostrado que la vitamina D estimula la fagocitosis de las bacterias por los macrófagos y que también promueve la producción de citoquinas por los linfocitos T-helper tipo 2, cuyo papel es fundamental en la respuesta inmune frente a patógenos como *S. aureus*, que es el agente causal más frecuente en la infección osteoarticular (Tiwari et al., 2013).

En conclusión, hemos constatado una alta prevalencia de déficit de vitamina D en nuestro grupo de pacientes con infección osteoarticular (62,9%), muy semejante a la encontrada en la literatura en los grupos con pacientes de características similares. Sabemos, además, que la vitamina D es un factor crítico en el mantenimiento de la salud musculoesquelética y que, tal y como acabamos de comentar, puede tener un efecto muy beneficioso en los pacientes que sufren una infección. Por ello, creemos que concretamente este grupo de pacientes es de los que más se puede beneficiar de realizar una determinación de vitamina D y de la toma de suplementos de esta vitamina en los casos en los que se demuestre un déficit de la misma.

3. Pacientes con hipotiroidismo

En el grupo de 120 pacientes hipotiroideos que hemos

estudiado, únicamente el 12,8% mostró valores suficientes de vitamina D, mientras que el 87,2% restante presentó niveles inadecuados (37,6% insuficientes y 49,6% deficientes).

El hecho de que prácticamente la mitad de los pacientes con hipotiroidismo (49,6%) presenten un déficit de vitamina D (≤ 20 ng/ml) sugiere que la vitamina D pueda intervenir de alguna manera en el desarrollo del hipotiroidismo de etiología autoinmune.

Existen diversos trabajos en la literatura en los que se ha objetivado una asociación entre el déficit de vitamina D y las enfermedades tiroideas autoinmunes, que a continuación vamos a resumir.

En uno de estos trabajos (Mackawy et al., 2013) se determinó la concentración sérica de vitamina D en pacientes hipotiroideos durante los meses de menor exposición solar (de septiembre a junio) y se comparó con un grupo control. Se objetivó una media de $14,79 \pm 2,11$ ng/ml de vitamina D en el grupo de 30 pacientes hipotiroideos, mientras que en el grupo de 30 individuos sanos esta fue de $44,53 \pm 14,91$ ng/ml.

Otro de los trabajos fue realizado por los autores Tamer et al. (2011) que estudiaron la prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D (<30 ng/ml) y encontraron que ésta era mucho mayor (92%) en un grupo de 161 pacientes con tiroiditis Hashimoto respecto al de 162 sujetos sanos (63%).

En un estudio en el que se incluían 540 sujetos (Bozukurt et al., 2013) se compararon las concentraciones de vitamina D en tres grupos: 180 pacientes con tiroiditis autoinmune en tratamiento, 180 pacientes recién diagnosticados de tiroiditis de Hashimoto, aún eutiroideos, y 180 individuos sanos. Se observó que los pacientes con tiroiditis autoinmune en tratamiento presentaban los valores más bajos de vitamina D ($11,4 \pm 5,2$ ng/ml) comparados con los sujetos recién diagnosticados de tiroiditis de Hashimoto ($13,1 \pm 5,9$ ng/ml) y con los 180 voluntarios sanos ($15,4 \pm 6,8$ ng/ml).

En el trabajo realizado por Kivity et al. (2011), se objetivaron valores deficientes de vitamina D (consideraron deficientes los menores de 10 ng/ml) en un 72% de los pacientes con patología tiroidea autoinmune: 79% en 28 pacientes con tiroiditis de Hashimoto y 64% en 22 pacientes con enfermedad de Graves. En el grupo control, compuesto por 98 sujetos sanos, sólo un 30% presentó deficiencia.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis (Wang et al., 2015) sobre la asociación entre la vitamina D y la enfermedad tiroidea autoinmune, objetivándose que estos pacientes presentaban un déficit de vitamina D en un porcentaje mucho mayor que en los sujetos sanos con una OR de 4,7.

Además de lo comentado en relación con el hipotiroidismo, se han encontrado niveles insuficientes de vitamina D en otras enfermedades autoinmunes (Holick et al., 2007) como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la diabetes mellitus tipo 1, la esclerosis múltiple o la enfermedad inflamatoria intestinal.

En un artículo de revisión, los autores Pozuelo-Moyno y Benito-León (2013) concluyeron que los estudios

observacionales demostraban una fuerte e inversa asociación entre las concentraciones de vitamina D y el riesgo de esclerosis múltiple.

Otro trabajo (Mowry y Waubant, 2012) describe que los menores niveles de vitamina D se relacionan con una mayor prevalencia de la esclerosis múltiple y con una peor evolución de la enfermedad, aumentando el número de brotes.

En un reciente metaanálisis realizado por los autores Del Pinto et al. (2015) sobre la asociación entre la enfermedad inflamatoria intestinal y el déficit de vitamina D en el que se incluían 14 estudios y 1891 participantes, se objetivó que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tenían un riesgo relativo 64% mayor de presentar déficit de vitamina D comparado con los sujetos del grupo control, y que el déficit era mayor en los pacientes con colitis ulcerosa.

En conclusión, aunque los estudios publicados sobre la asociación de los valores de vitamina D con el hipotiroidismo y con otras enfermedades autoinmunes son heterogéneos y presentan algunas limitaciones (diferentes técnicas de determinación, criterio diagnóstico de deficiencia variable, falta de distinción sobre si la determinación se realizó en meses de mayor o menor exposición solar...), en todos ellos se ha objetivado una alta prevalencia de déficit de vitamina D.

En el caso concreto de los pacientes con hipotiroidismo, estos niveles tan bajos de vitamina D coinciden en gran medida con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

A pesar de esta evidente asociación, consideramos que son necesarios nuevos estudios prospectivos y que incluyan a un mayor número de individuos, para intentar determinar si un nivel de vitamina D bajo puede ser un factor etiopatogénico en el desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune y de otras patologías autoinmunes o bien, una consecuencia de éstas. También es necesario estudiar si los suplementos con vitamina D en estas patologías autoinmunes mejoran claramente la evolución estas enfermedades, o podrían tener un papel en la prevención de las mismas.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro trabajo y los de los estudios previamente mencionados, consideramos que la alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D debería plantear a la Comunidad médica la necesidad de realizar la determinación de la concentración sérica de esta vitamina a la población general.

En caso de que se considerara que el gasto de realizar esta prueba a un número tan elevado de personas fuera excesivo (el coste actual en Osakidetza es de 6-7 € por determinación de vitamina D), debería realizarse, al menos, a las poblaciones de riesgo como son las personas mayores institucionalizadas, los adultos con una baja exposición solar, mujeres embarazadas, sujetos con enfermedades óseas, respiratorias, neoplásicas, autoinmunes...

Aunque no se lleve a cabo la determinación en sujetos sanos, debería aconsejarse a toda la población, especialmente en los meses de menor exposición solar, la toma de alimentos ricos en vitamina D (como los pesca-

dos grasos: arenque, salmón, atún, caballa... o el aceite de hígado de bacalao) y de alimentos enriquecidos con vitamina D como la leche, yogures, cereales, etc. Para ello, debería replantearse la necesidad de aumentar la oferta de estos alimentos en nuestro medio.

Para apoyar esta recomendación, nos podemos basar en experiencias previas en América del Norte y en los países escandinavos. En Estados Unidos, estos alimentos enriquecidos suponen un 30% de la ingesta de vitamina D en varones y un 40% en mujeres y permiten alcanzar niveles diarios adecuados de vitamina D (Tangpricha et al., 2000).

Por último, otra recomendación importante sería la de aumentar el tiempo de exposición solar. Se considera que para la mayoría de las personas, la exposición al sol de la cara, los brazos, y las piernas dos o tres veces por semana, podría ser suficiente para que la piel produzca la vitamina D necesaria. Pero hay que tener en cuenta que el tiempo necesario varía con la edad (las personas mayores de 70 años tienen menor capacidad de producir la vitamina D), el tipo de piel, la estación del año, la hora del día, la latitud, etc. (Infac, 2012, y Catalayud et al., 2009).

Conclusiones

- En el presente estudio hemos observado una prevalencia elevada de niveles inadecuados de vitamina D (≤ 30 ng/ml) en las tres poblaciones analizadas: 78% en jóvenes sanos, 87% en pacientes hipotiroideos y 97% en pacientes con infección osteoarticular.
- La prevalencia de déficit de vitamina D (≤ 20 ng/ml) fue mayor en los pacientes con infección osteoarticular (62,9%), seguida de la de pacientes hipotiroideos (49,6%) y por último la de los jóvenes sanos (21%).
- La alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D, debería plantear a la Comunidad médica la necesidad de determinar la concentración sérica de esta vitamina en la población general. Si esto no fuera posible, debería realizarse, al menos, en las poblaciones de riesgo, como son las personas institucionalizadas o con baja exposición solar y los enfermos con patología ósea, respiratoria, inmunológica, autoinmune...
- En caso de que se objetive un déficit de vitamina D, es fundamental la administración de un tratamiento sustitutivo de esta vitamina. En base a nuestro estudio, consideramos que los pacientes con infección osteoarticular y los hipotiroideos serían de los más beneficiados con esta indicación.
- Por los resultados obtenidos en los sujetos sanos, debería aconsejarse a toda la población, en general, la toma, tanto de alimentos ricos en vitamina D (pescados grasos, aceite de hígado de bacalao...), como de alimentos enriquecidos con esta vitamina e insistir en el gran beneficio que supone una mayor exposición solar a la que habitualmente se somete la mayoría.
- Se precisan nuevos estudios para esclarecer el papel de la vitamina D en la patogenia y en la evolución de las patologías comentadas.

Agradecimientos

- A la Dra. Beatriz Astigarraga, especialista en Endocrinología y Nutrición de Igualatorio Médico Quirúrgico (IMQ), por su gran implicación en este estudio y por su asesoramiento durante el desarrollo del mismo.
- Al Dr. Antonio Escobar, responsable del Departamento de Investigación y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Basurto, por su colaboración en el análisis estadístico de los datos.
- Al Dr. Manuel Eguileor, responsable del laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Basurto, por su colaboración en la búsqueda de los pacientes a los que se había determinado la vitamina D.
- Al Dr. Mikel Longa, por realizar las extracciones sanguíneas y las determinaciones de vitamina D en el grupo de jóvenes sanos.

Bibliografía

- 1 Bogunovic, L., Kim, A.D., Beamer, B.S., Nguyen, J., Lane, J.M. Hypovitaminosis D in patients scheduled to undergo orthopedic surgery: a single-center analysis. 2010. *J Bone Joint Surg Am.* 92:2300-2304.
- 2 Bozkurt, N.C., Karbek, B., Ucan, B., Sahin, M., Cakal, E., Ozbek, M., Delibasi, T. 2013. The Association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr. Pract.* 19: 479-84.
- 3 Catalayud, M., Jodar, E., Sanchez, R., Guadalix, S., Hawkins, F. 2009. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr.* 56: 164-9.
- 4 Correale, J., Ysraelit, M.C., Gaitan, M.I. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. 2009. *Brain.* 132: 1146-60.
- 5 Del Pinto, R., Pietropaoli, D., Chandar, A.K., Ferri, C., Cominelli, F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. 2015. *Inflamm Bowel Dis.* 21:11.
- 6 Di Rosa, M., Malaguarnera, G., De Gregorio, C., et al. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. 2012. *Cell Immunol.* 280:36-43.
- 7 Ginde, A.A., Mansbach, J.M., Camargo, C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 2009. *Arch Intern Med.* 169:384-390.
- 8 González-Padilla, E., Soria, A., González-Rodríguez, E., García-Santana, S., Mirallave-Pescador, A., Groba Marco, M. del V., Saavedra, P., Quesada Gómez, J.S., Sosa Henríquez, M. 2011. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr.* 58:267-73.
- 9 Higuera, T.H., Martel, A., Valdés, M.T., Sosa, M. 2011. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en una población que acude a un Centro de Salud de Tenerife, Islas Canarias.
- 10 Holick, M.F. Vitamin D deficiency. 2007. *N Engl J Med.* 357: 266-81.

- 11 Infac. Vitamina D: evidencias y controversias. 2012. Infac (Información Farmacoterapéutica de la Comarca). Vol 20:2.
- 12 Joshi, D., Center, J.R., Eisman, J.A. Vitamin D deficiency in adults. 2010. *Australian Prescriber*. 33(4):103-6.
- 13 Lemire, J.M., Adams, J.S., Sakai, R., Jordan, S.C. 1984. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Investig.* 74: 657-661.
- 14 Maier, G.S., Jacobs, P., Roth, K.E., Kurth, A.A., Maus, U. Is there an epidemic vitamin D deficiency in german orthopedic patients?. 2013. *Clin Orthop Relat Res*. 471:3029-3035.
- 15 Maier, G.S., Horas, K., Seeger, J.B., Roth, K.E., Kurth, A.A., Maus, U. Is there an association between prosthetic joint infection and low vitamin D levels?. 2014. *Int Orthop*. 38:1499-1504.
- 16 Mackawy, A., Al-ayed, B., Al-rashidi, B. 2013. Vitamin D Deficiency and Its Association with Thyroid Disease. *International Journal of Health Sciences*. Vol 7: n 3.
- 17 Mowry, E.M., Waubant, E., McCulloch, C.E., Okuda, D.T., Evangelista, A.A., Lincoln, R.R., Gourraud, P.A., Breneman D., Owen M.C., Qualley, P., Bucci, M., Hauser, S.L., Pelletier, D. 2012. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 72: 234-40.
- 18 Pozuelo-Moyano, B., Benito-León, J. 2013. Vitamina D y esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 56: 243-251.
- 19 Rigby, W.F., Stacy, T., Fanger, M.W. 1984. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol). *J. Clin. Investig.* 74: 1451-1455.
- 20 Rosen, C.J. 2011. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med*. 364: 248-54.
- 21 Ross, A.C., Manson, J.E., Abrams, S.A., Aloia, J.F., Brannon, P.M., Clinton, S.K. 2011. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute Of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol & Metab*. 96: 53-8.
- 22 Signori, V., Romanò, C.L., De Vecchi, E., Mattina, R., Drago, L. 2015. May osteoarticular infections be influenced by vitamin D status? An observational study on selected patients. *Musculoskeletal disorders*. 16: 183-187.
- 23 Stroud, M.L., Stilgoe, S., Stott, V.E., Alhabian, O., Salman, K. 2008. Vitamin D –a review. *Aust Fam Physician*. 37: 1002-5.
- 24 Tamer, G., Arik, S., Tamer, I., Coksert, D. Relative vitamin D insucieny in Hashimoto's thyroiditis. 2011. *Thyroid*. 21(8):891-96
- 25 Tangpricha, V., Koutkia, P., Rieke, S.M., Chen, T.C., Pérez, A.A., Holick, M.F. 2000. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach to enhance vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr*. 77: 1478-83.
- 26 Tiwari, S., Pratyush, D.D., Gupta, B., Dwivedi, A., Chaudhary, S., Rayicherla, R.K., Gupta, S.K., Singh, S.K. 2013. Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection. *Br J Nutr*. 109: 99-102.
- 27 Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., Kurihara, M., Wada, Y., Ida, H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. 2010. *Am J Clin Nutr*. 91:1255-1260.
- 28 Verstuyf, A., Carmeliet, G., Bouillon, R., Mathieu, C. 2010. Vitamin D: A pleiotropic hormone. *Kidney Int*. 78: 140-145.
- 29 Wang, J., Lv, S., Chen, G., Gao, C., He, J., Zhong, H., Xu, Y. 2015. Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients*. 7: 2485-2498.

REVISIÓN

Gac Med Bilbao. 2017;114(3):107-113



Infección por el virus linfotrópico de células T humano en España – 30 años de evolución (1986-2016)

Beatriz Esparza-Echevarría^a, Vicente Soriano-Vázquez^b

(a) *Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Facultad de Medicina y Enfermería, Departamento de Medicina. Leioa, Bizkaia*

(b) *Universidad Autónoma de Madrid y Hospital Universitario La Paz, Madrid*

Recibido el 2 de mayo de 2017; aceptado el 6 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Infección Virus Linfotrópico de células T humano.
HTLV-1/ HTLV-2/ HTLV-3/ HTLV-4.
Evolución 1986-2016.
España.

Resumen:

Los retrovirus humanos constituyen un grupo de virus que infectan a vertebrados y en los que pueden ocasionar enfermedades. El virus linfotrópico de células T humano (*Human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) pertenece a la familia Retroviridae y se han descrito hasta la fecha cuatro variantes filogenéticas: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4.

En el año 1986 se analizó la frecuencia de anticuerpos naturales al retrovirus HTLV-1 en España. Durante 30 años de estudio, se han encontrado 327 personas portadoras de la infección.

Respecto a la infección HTLV-2 se detectaron los 2 primeros casos en el año 1990. Desde entonces y hasta diciembre del 2016, se han hallado 793.

Hasta el presente, no hay evidencia de la existencia en el Estado, de infección por los retrovirus HTLV-3 y HTLV-4.

La infección por HTLV constituye un desafío que requiere permanecer expectantes.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Human T lymphotropic Virus Infection.
HTLV-1/ HTLV-2/ HTLV-3/ HTLV-4 Viruses-
1986-2016 years evolution.
Spain.

Infection with the human T-cell lymphotropic virus in Spain - 30 years of evolution (1986-2016)

Abstract:

The Human Retroviruses are a group of viruses that infect vertebrates and that can result in disease.

The human T-cell lymphotropic virus (Human T-cell lymphotropic virus HTLV) belongs to the Retroviridae family and have been described to date, four variants phylogenetic relationships: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4.

In the year 1986 was first analyzed the frequency of natural antibodies to the retrovirus HTLV-1 in Spain. During 30 years of study, 327 people have been found to be carriers of the infection.

With regard to the HTLV-2 infection, in the year 1990 were detected the first 2 cases in Spain. Since then and until December 2016, 793 have been found.

Up to the present, there is no evidence of the existence in the State, of infection by the retrovirus HTLV-3 and HTLV-4.

The HTLV infection constitutes a challenge that requires remain expectant.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Giza T zelulak birus linfotropikoaren infekzioa. HTLV-1/, HTLV-2/, HTLV-3/HTLV-4. 1986-2016 bilakaera. Espainia.

Infekzioa giza T zelulen birus linfotropikoaren eraginez Espainian – 30 urteko eboluzioa (1986-2016)

Laburpena:

Giza erretrobirusak ornodunak infektatzen dituen birus talde bat dira, eta gaitzak eragin diezazkiekete. Giza T zelulen birus linfotropikoa (Human T-cell lymphotropic virus, HTLV) Retroviridae familiakoa da, eta gaurdaino lau aldaera filogenetiko deskribatu dira: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 eta HTLV-4.

1986. urtean, HTLV-1 erretrobiruserako antigorputz naturalen maiztasuna aztertu zen Espainian. 30 azterketa urtetan, infekzioa daramaten 327 pertsona aurkitu dira.

HTLV-2 infekzioari dagokionez, 1990. urtean, lehendabiziko 2 kasuak detektatu ziren. Ordudanik eta 2016ko abendu arte, 793 aurkitu dira.

Gaurdaino, ez dago ebidentziarik Estatuan HTLV-3 eta HTLV-4 erretrobirusen infekziorik badagoela esateko.

HTLV bidezko infekzioa zain geratzea eskatzen duen erronka da.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

El virus linfotrópico de células T humano (Human T-cell lymphotropic virus, HTLV) pertenece a la familia *Retroviridae* y dentro de ella al género *Deltaretrovirus*. Hasta la fecha se han descrito cuatro variantes filogenéticas: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 y HTLV-4.

El diagnóstico de la infección por estos retrovirus, se realiza mediante la detección de anticuerpos séricos específicos en las pruebas de cribado que posteriormente se confirman mediante la técnica de Western blot. En ocasiones, se lleva a cabo un estudio de las secuencias genéticas provirales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)¹.

Retrovirus HTLV-1

El virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1), primer retrovirus humano, fue identificado en el año 1980 y aislado de un paciente con un linfoma cutáneo. Infecta a los linfocitos T CD4+ y produce su inmortalización. Es considerado como el agente etiológico de la leucemia/linfoma de células T del adulto (adult T-cell leukemia, ATL)² y la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada al HTLV-I (tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy TSP/HAM)³. Los factores que provocan la aparición de estas dos entidades no son del todo conocidos, pero interviene la interacción de componentes genéticos del huésped, entre ellos algunos alelos HLA y elementos del virus⁴.

El HTLV-I tuvo su origen en África, y se considera que por lo menos uno de los tipos víricos llegó a América por

la vía del tráfico de esclavos. La existencia de una zona endémica en Japón se explicaría porque la infección fue llevada por los marineros portugueses que tuvieron contactos en África y Japón durante el siglo XVI. Por otra parte, el hallazgo de una alta prevalencia de anticuerpos séricos para este virus entre los habitantes ainu de Hokkaido, considerados descendientes de las poblaciones nativas pre-agrícolas del norte de Japón, parece indicar que este retrovirus se encuentra en ese país, desde tiempos prehistóricos⁵.

Existe endemidad a este retrovirus en áreas del Caribe⁶. Se han hallado señales de esta infección en fósiles de momias milenarias en Iberoamérica, lo que hace sospechar que la infección podría tener su origen en esta región. Se descarta la posibilidad de que la infección en el área del Caribe y en el territorio continental, pudo haber ocurrido por transmisión desde Europa en tiempos de la conquista española, ya que el estudio serológico de diferentes poblaciones españolas, incluyendo las de las Comunidades Autónomas de Castilla y Andalucía, mostró su negatividad para esta infección vírica⁷. Idéntica observación y conclusión se ha objetivado en las poblaciones portuguesas tanto coloniales como de la península ibérica. Por tanto, es probable que este virus es endémico en los países tropicales y que la infección natural es propia de los mismos⁸.

La transmisión del retrovirus HTLV-1 por vía vertical se efectúa en la etapa perinatal a través de la lactancia; ocurre especialmente en regiones endémicas y cuando el proceso de amamantamiento se lleva a cabo durante

un periodo prolongado. La frecuencia de infección a través de esa vía es alrededor del 20% de los nacidos de madres infectadas⁹.

Sin embargo, la vía de transmisión más frecuente del HTLV-1 en adultos es la sexual o parenteral, mediante transfusiones, inoculación de drogas y en trasplante de órganos^{10,11}.

Se ha propuesto también, la transmisión de este virus a partir de artrópodos hematófagos, por ejemplo mosquitos, debido a la asociación epidemiológica entre la prevalencia de anticuerpos anti-HTLV-I y la presencia de enfermedades tropicales transmitidas por insectos (malaria, enfermedad de Chagas, leishmaniasis, etc.) En las primeras descripciones de este retrovirus en el Japón se sugirió una posible asociación entre la leucemia del adulto, filariasis y la transmisibilidad vírica por vectores, dada la mayor prevalencia de individuos serológicamente positivos en áreas previamente endémicas de filariasis. Una evidencia adicional que soporta este concepto, es la observación de una alta frecuencia de seropositividad en pacientes con malaria aguda¹².

Se estima que existen aproximadamente 15 millones de personas infectadas por HTLV-1 en todo el mundo, habiendo áreas de elevada endemicidad como son África Ecuatorial, Centro y Sudamérica, el sur de Japón, algunas islas del sur del Pacífico y determinadas áreas de Irán. En nativos europeos, excepto en Rumanía, la infección por HTLV-1 es escasa; sin embargo, la frecuencia ha aumentado debido a los emigrantes desde áreas endémicas y a sus contactos sexuales¹³.

En España, en el año 1986 se analizó la prevalencia de anticuerpos naturales a este retrovirus, en donantes de banco de sangre, encontrándose una frecuencia del 0,5% y distribución uniforme en las diferentes regiones del país. Esta baja frecuencia no se corresponde con la alta prevalencia de anticuerpos naturales en diferentes poblaciones de países latinoamericanos como Vene-

zuela, a pesar del estrecho intercambio existente entre las poblaciones españolas y autóctonas desde los tiempos coloniales. Este hecho podría explicarse a que en la población española no existen los vectores de transmisión, como los artrópodos y/o mosquitos hematófagos, existentes en otras áreas, como las del Caribe⁷.

Los bancos de sangre aportan el mayor número de casos diagnosticados de esta infección en España, siendo la fuente de detección anual de más de la mitad de los nuevos casos de infección por HTLV-1 en el país. En el año 2008, se introdujeron los análisis de cribado del HTLV-1 en los bancos de sangre. Anualmente hay en España alrededor de 1.700.000 donaciones de sangre y la seroprevalencia a HTLV-1 es baja, uno por cada 100.000, similar a la encontrada en otros países occidentales, indicativo de no ser una zona endémica de esta infección¹⁴.

El coste de la realización del cribado a la infección por HTLV-1 es bajo considerando el beneficio de la prevención del contagio post-transfusional, por lo que su mantenimiento y en la medida de lo posible su implementación, debería considerarse como una absoluta prioridad de salud pública.

Desde el año 1988 existe en España un registro de casos de personas infectadas por el retrovirus HTLV-1. A pesar de que no es un país endémico para este retrovirus, se han detectado hasta el mes de diciembre del año 2016, 327 personas portadoras de la infección. La incidencia de casos desde el año 1986, es considerablemente superior desde el año 2008, fecha en que se introdujo el análisis de cribado de este retrovirus en los bancos de sangre del Estado y la creciente llegada de inmigrantes y turistas de regiones endémicas¹⁴. En los últimos años, la incidencia de nuevos casos diagnosticados en España es prácticamente estable, alrededor de 20-25 cada año (Figura 1).

De los 327 casos detectados, únicamente el 19% de ellos, son nativos españoles. Concretamente en el año

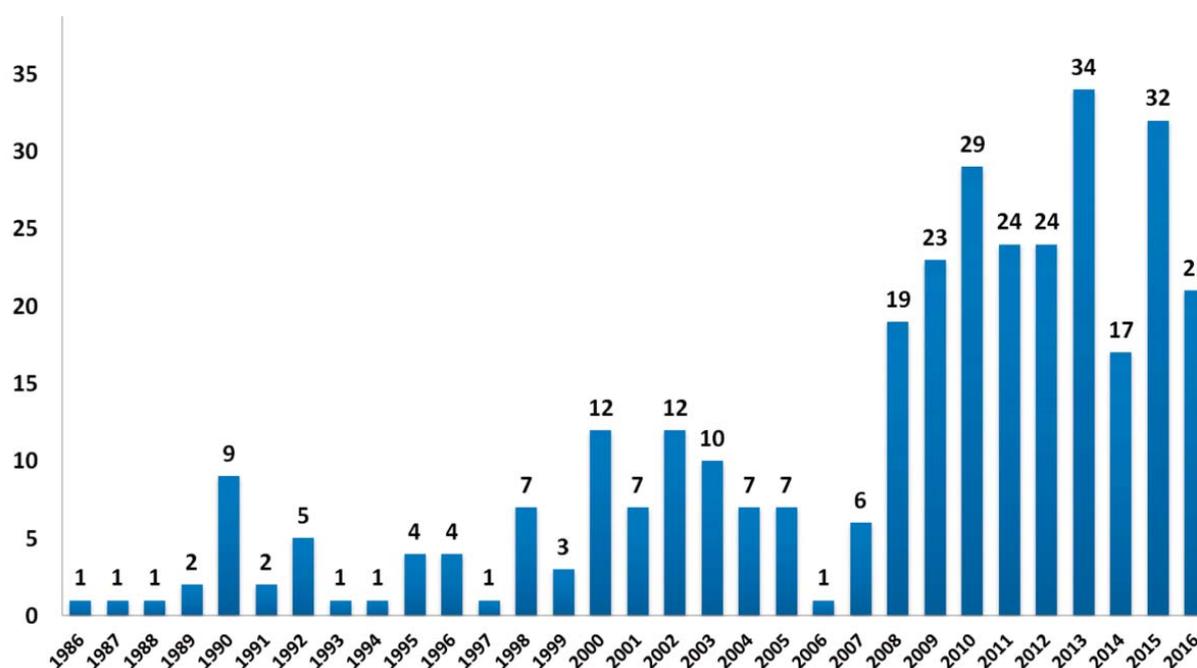


Figura 1. Incidencia de casos de HTLV-1 en España.

2016, se diagnosticaron 21 nuevos casos, 2 nativos, 16 procedentes de América Latina, 2 de África y uno de Rumanía. La edad media del total de casos fue de 41 años, el porcentaje de varones, 39% y el de mujeres, 61%. La localización de casos en España está centrada en Madrid y Barcelona, las grandes áreas donde se concentra la mayor población de inmigrantes, pero hay casos en todas las Comunidades Autónomas.

El mayor número de infectados por este retrovirus en España se halla entre los drogadictos y sus parejas sexuales, así como los pacientes co-infectados por el virus de la hepatitis C¹⁵.

Aproximadamente, el 15-20% de los sujetos infectados, desarrollará a lo largo de la vida manifestaciones clínicas por esta infección. Del total de los 327 casos de infección, 59 son sintomáticos, 34 presentaron paraparesia espástica tropical (TSP) y 25 ATL. En el año 2016, del total de los 21 casos identificados, 5 de ellos, fueron sintomáticos, 3 con ATL y 2 con TSP¹⁶.

Existen también casos de infección por HTLV-1 en España, entre los inmigrantes provenientes de regiones endémicas y en pacientes que han recibido un trasplante de órganos; concretamente 2 sujetos con trasplante renal y uno de hígado procedentes del mismo donante infectado con HTLV-1, desarrollaron TSP en un periodo menor de 2 años. La rápida aparición de sintomatología, en casos de trasplante de órganos, se debe sin duda, a que la inmunosupresión inducida para evitar fenómenos de rechazo, favorece el desarrollo de la enfermedad en los receptores¹⁴.

Los estudios realizados a nivel nacional sobre la prevalencia de infección por HTLV-1 en España, indican que es estable y baja. Dada la alta tasa de emigración de regiones endémicas, especialmente de Iberoamérica a nuestro país, pudiera darse un aumento de la infección, por lo que es imprescindible permanecer expectantes al devenir de la misma.

Retrovirus HTLV-2

El retrovirus HTLV-2 fue descubierto en el año 1982 y se estima que hay entre 3 y 5 millones de personas infectadas en todo el mundo. La mayor prevalencia se encuentra en América del Norte y Europa Occidental entre en el colectivo de usuarios de drogas por vía endovenosa y sus contactos sexuales. Se han encontrado algunas zonas endémicas en población amerindia, tribus africanas e Irán¹⁷⁻¹⁹.

Los retrovirus HTLV-2 y 1, presentan una considerable homología en cuanto a la estructura del genoma, modo de replicación y propiedades de sus proteínas tanto estructurales como reguladoras. También poseen similitud en las vías de transmisión, la vertical, sexual y la parenteral por compartir agujas contaminadas o a través de sangre u órganos infectados. Para que exista la replicación vírica, debe darse la transmisión entre célula y célula que se produce a través de sinapsis²⁰.

A pesar de este paralelismo entre ambas infecciones, muestran también diferencias. Mientras que el HTLV-1 presenta tropismo por los linfocitos T CD4+, las células diana en el caso del 2, son los linfocitos T CD8+. Existen

desigualdades biológicas que les otorgan distintas propiedades patogénicas y expresión clínica; en el caso del retrovirus HTLV-2, está asociado con una mayor cantidad de linfocitos y plaquetas, pero no es causante de desórdenes hematológicos y únicamente de modo esporádico se le asocia con la mielopatía subaguda²¹.

El HTLV-2 es un virus menos patogénico que el HTLV-1 y las manifestaciones clínicas en los pacientes, son mucho menos frecuentes que en los portadores del HTLV-1 y aparecen más tardíamente; aunque pueden producir cuadros neurológicos similares, la clínica es más larvada. El desarrollo de la enfermedad en sujetos infectados, está vinculado a una carga proviral elevada²².

Los estudios de caracterización molecular de este retrovirus a través de los casos aislados en América del Norte y en Europa, han demostrado la existencia de al menos 2 subtipos denominados HTLV-2a y 2b. En drogadictos de América del Norte predomina la variante HTLV-2a; en Europa, se han encontrado los dos subtipos con diferente distribución geográfica; la variante 2a predomina en el norte y la 2b en el sur²³.

En España, se han hallado hasta diciembre del 2016, 793 casos de infección por HTLV-2, siendo 35 años la edad media de los infectados.

La mayor parte de los infectados por este retrovirus en España, la encontramos en el colectivo de drogadictos por vía parenteral y corresponde a varones, el 76% de los mismos, nativos españoles y pertenecientes a este colectivo actualmente o en el pasado. La diseminación de esta infección se ha producido sobre todo por vía parenteral y un alto porcentaje de los sujetos infectados, están co-infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El único subtipo encontrado en este colectivo de infectados en España, es el HTLV-2 b4. Es de considerar la alta prevalencia de esta infección en sujetos drogodependientes en régimen carcelario y el aumento experimentado en este colectivo en la década de los 90 en España, posiblemente por compartir jeringuillas. En estos últimos años, la seroprevalencia en la población reclusa ha disminuido, probablemente debido a la introducción de medidas preventivas, como el reparto de jeringuillas²⁴.

La incidencia de la infección a lo largo de los años, desde el 1990 hasta diciembre del 2016, difiere en los años, según el consumo de drogas por vía endovenosa y por la realización de cribados activos en población de riesgo. Manifiesta que desde el año 2003, el número de nuevos casos de infección por HTLV-2 comunicados en los últimos años en España está disminuyendo, debido a la reducción en el uso de drogas inyectables en nuestro país y la introducción de medidas preventivas. En el año 2016 únicamente se han detectado 2 casos (Figura 2).

La distribución geográfica de esta infección en España, está concentrada en las grandes ciudades y un alto porcentaje de los sujetos infectados, 84%, presenta también co-infección por VIH²⁵.

Retrovirus HTLV-3 y HTLV-4

En el año 2005 se describieron los retrovirus HTLV-3 y HTLV-4. Fueron encontrados en un pequeño número de

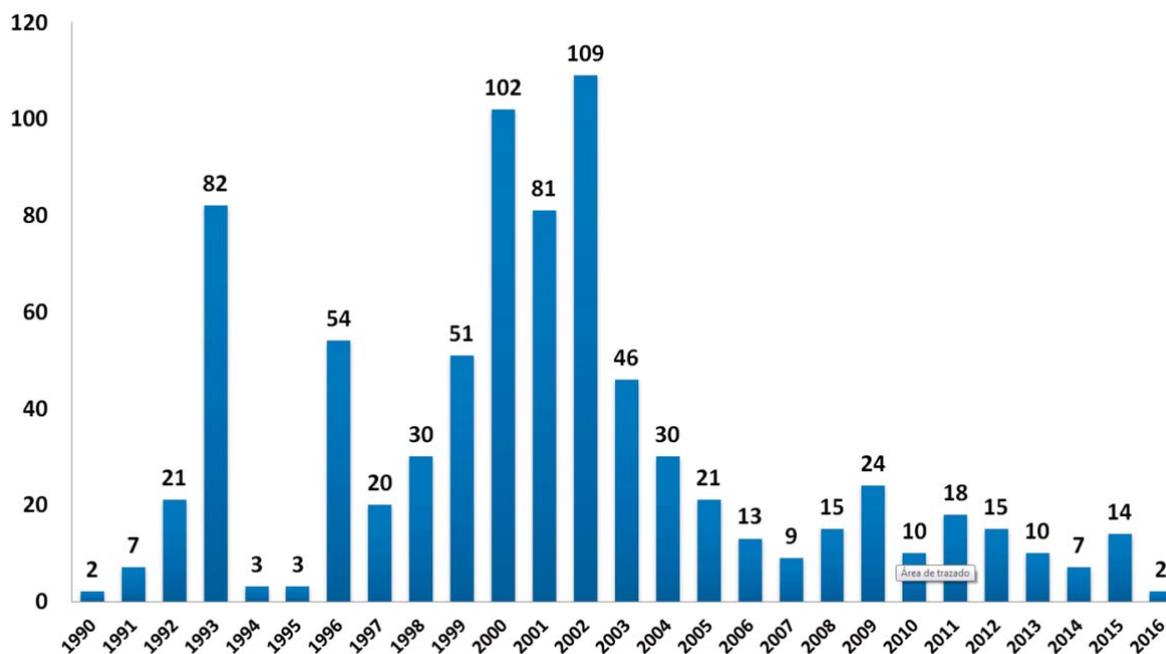


Figura 2. Incidencia de casos de HTLV-2 en España.

individuos asintomáticos en Camerún y no se han asociado enfermedades relacionadas con estas infecciones virales. Estos únicos hallazgos han sido descritos en la región sur de Camerún, un área donde la infección por STLV-3 es endémica para varias especies de primates y existe una alta prevalencia de serología indeterminada para HTLV; no se han publicado estudios de otras poblaciones cercanas, del centro y oeste africano, como Nigeria, Gabón, Congo y Guinea Ecuatorial entre otras, cuyas condiciones son similares a las de Camerún²⁶⁻²⁸.

En España no se han identificado casos de infección a estos retrovirus. Dada su reciente caracterización, es aconsejable realizar una vigilancia epidemiológica, tanto en cuanto a la posible aparición de nuevos casos de infección, como a la asociación entre ésta y alguna enfermedad o manifestaciones clínicas.

Conclusiones

En España, en el año 1986 se analizó la prevalencia de anticuerpos naturales al retrovirus HTLV-1 en donantes de banco de sangre, encontrándose una frecuencia baja. Hasta diciembre del año 2016 se han diagnosticado en España 327 casos, presentando 59 de ellos patologías asociadas. Aproximadamente entre el 15-20% de los sujetos infectados, desarrollará a lo largo de la vida manifestaciones clínicas por esta infección.

El número de casos de infección por el retrovirus HTLV-2 hallados en España desde el año 1990 hasta el mes de diciembre del 2016 es de 793 casos, superior al doble de los infectados por HTLV-1 en menor número de años (Figura 3).

No se han encontrado hasta el presente en nuestro país, indicios de infección al retrovirus HTLV-3 ni HTLV-4.

Anualmente se lleva a cabo en España, la reunión anual del grupo español para el estudio de las infecciones por retrovirus humanos distintos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1, principalmente el VIH-2 y los virus

linfotrópicos de células T humanas (HTLV), especialmente el HTLV-1 y 2 por su gran importancia a nivel epidemiológico y clínico. La infección al primer retrovirus se mantiene estable, a pesar del aumento de inmigrantes procedentes de áreas endémicas y ha disminuido la prevalencia del segundo. Actualmente la infección por HTLV perdura a lo largo de toda la vida, es incurable e intratable. Las reuniones y trabajos colaborativos de diferentes investigadores respecto a la infección, son de gran utilidad, permiten permanecer expectantes y emprender acciones ante cualquier cambio.

Sirva el presente artículo, como llamada de atención y de sensibilización ante un problema que no se ha cerrado en modo alguno y que sigue constituyendo un auténtico desafío dada su intrínseca complejidad y las incalculables consecuencias que una falta de control pudiere desencadenar.

Declaraciones de autoría

Ambos autores, B. Esparza y V. Soriano, son coautores y responsables del artículo por igual. Han aportado ideas, interpretado los hallazgos y revisado los borradores del manuscrito, así como han aprobado la versión final.

Financiación

Trabajo sin financiación.

Agradecimientos

Al Prof. Dr. Fernando Merino Niño (q. e. p. d.) pionero en la investigación de los retrovirus en España, por sus aportaciones en este campo.

Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1 Besson G, Kazanji M. One-step, multiplex, real-time

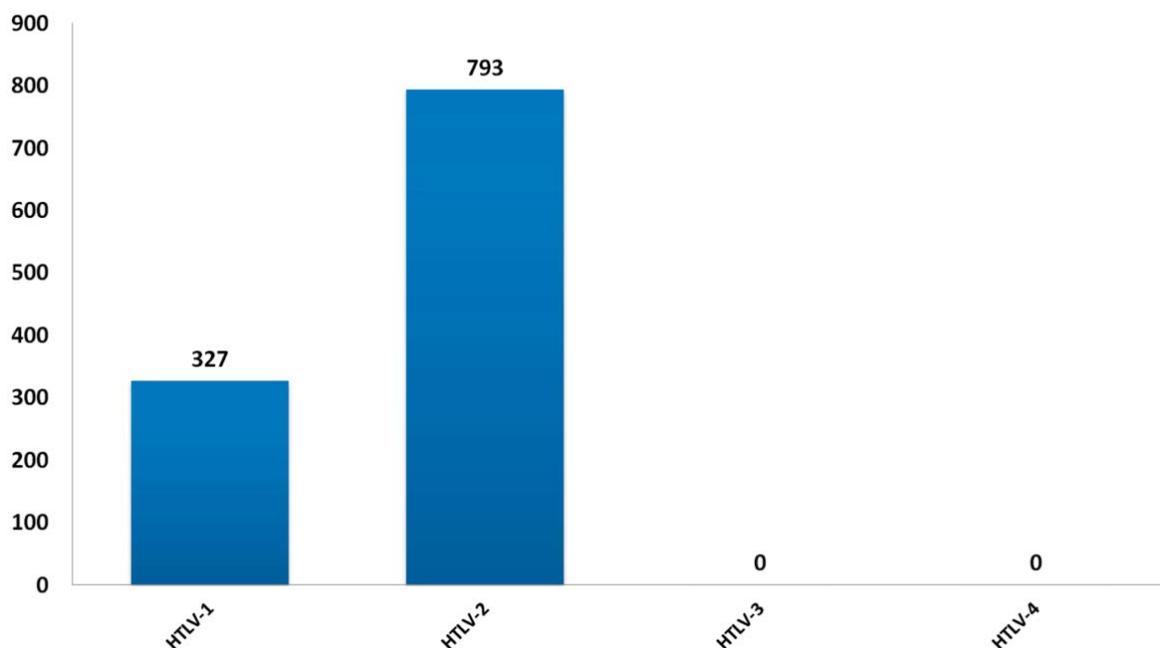


Figura 3. Infección por HTLV en España.

- PCR assay with molecular beacon probes for simultaneous detection, differentiation, and quantification of HTLV types 1, 2 and 3. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 1129-35.
- 2 Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Minna J, Gallo R: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980; 77:7415-9.
 - 3 Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, de Thé G: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2:407-10.
 - 4 Tattermusch S, Bangham RM. HTLV-1 infection: what determines the risk of inflammatory disease? *Trends in Microbiology* 2012; 20: 494- 500.
 - 5 Gallo RC, Sliski A, Wong-Staal F. Origin of human T-cell leukemia/lymphoma virus. *Lancet* 1983; 2: 962-3.
 - 6 Merino F, Robert-Guroff M, Clark J, Biondo-Bracho M, Blattner WA, Gallo R. Natural antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan populations. *Int J Cancer* 1984; 34: 501-6.
 - 7 Esparza B, Robert-Guroff M, Blattner WA, Merino F y Gallo RC. Frecuencia de anticuerpos naturales al virus de la leucemia/linfoma de células T del adulto subgrupo I (HTLV-I) en donantes del Banco de Sangre de España. *Inmunología* 1986; 5: 98-9.
 - 8 Larouze B, Schaffar-Deshayes L, Blesonski S, Gaudebout C, Afoutou JM, Couillin Pet al. Antibodies to HTLV-I p24 in African and Portuguese populations. *Cancer Res.* 1985; 46:30s-2s.
 - 9 Li H, Biggar RJ, Miley W J, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to- child transmission of HTLV type 1. *J Infect Dis.* 2004; 190: 1275-8.
 - 10 Esparza B, Santamaria JM, Miguel F, Saenz de Ugarte JR, Aizpiri J, Merino F. HTLV-I infection in high-risk groups in Vizcaya, northern Spain. *AIDS Res.* 1991; 7: 569-70.
 - 11 Nagamine Y, Hayashi T, Kato Y, Horiuchi Y, Tanahashi N. HTLV-1-associated myelopathy manifesting shortly after living-donor renal transplantation. *Intern Med.* 2015; 54: 75-8.
 - 12 Merino F, Layrissé Z, Gody G. Immunoregulatory alterations in plasmodium-falciparum and plasmodium vivax infections. *Tropical Medicine and Parasitology* 1986; 37: 241-4.
 - 13 Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012;3: 388.
 - 14 Mendoza de C, Caballero E, Aguilera A, Pirón M, Ortiz de Lejarazu R, Rodríguez C et al. HIV-2 and HTLV-I infections in Spain, a non-endemic region. *AIDS Rev.* 2014; 16: 152-9.
 - 15 Treviño A, Aguilera A, Rodríguez-Iglesias M A, Hernandez A, Benito R, Roc L, et al. HTLV infection in HCV-antibody positive patients in Spain. *AIDS Res Human Retrovir.* En prensa 2017.
 - 16 Mendoza de C, Caballero E, Aguilera A, Requena S, Ortiz de Lejarazu R, Pirón M, et al. Human T-Lymphotropic virus type 1 infection and disease in Spain. *AIDS.* En prensa 2017.
 - 17 Roucoux D, Murphy E. Epidemiology and disease outcomes of human T lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004; 6:144-54.
 - 18 Fox JM, Mutalima N, Molyneux E, Carpenter LM, Taylor GP, Bland M, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of HTLV seroprevalence in Africa. *TROPICAL MEDICINE & INTERNATIONAL HEALTH* 2016; 3: 312-24.
 - 19 Salehi M, Shokouhi M, Seyyed K, Ghasemian A, Gholami M, Kazemi-Vardanjani A, et al. Seroepidemiology

- logy of HTLV-1 and HTLV-2 Infection in Neyshabur City, North-Eastern Iran, during 2010-2014. *Iranian Biomedical Journal* 2017; 21: 57-60
- 20 Ciminale V, Rende F, Bertazzoni U, Romanelli G. HTLV-1 and HTLV-2: highly similar viruses and distinct oncogenic properties. *Frontiers in Microbiology* 5: 398, doi: 10.3389/fmicb.2014.00398
- 21 Bertazzoni U. Editorial to the research topic “Comparative studies between HTLV-1 and HTLV-2 function and pathobiology” *Frontiers in Microbiology* 5: 792, doi: 10.3389/fmicb.2015.00792.
- 22 Roucoux D, Murphy E. The epidemiology and disease outcomes of human T lymphotropic virus type II. *AIDS Rev.* 2004; 6:144-54
- 23 Magri, MC; Morimoto, H K; De Macedo L F; Rodrigues, R; Caterino-de-Araujo, A. Long Terminal Repeat Sequence Analysis of HTLV-2 Molecular Variants Identified in Southern Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2010; 26:1327-31.
- 24 Toro C, Rodés B, Bassani S, Jiménez V, Tuset C, Brugal MT, Fuente de la L, Soriano V on behalf of the HTLV Spanish Study Group. Molecular epidemiology of HTLV-2 infection among intravenous drug users in Spain. *J Clin Virol.* 2005; 33: 65–70.
- 25 Treviño A, Soriano A y Grupo Español para el Estudio del VIH-2 y HTLV. Infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 y por los virus linfotrópicos de células T humanas en España. *Med Clin (Barc).* 2014; 142:323–6.
- 26 Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, Gessain A: Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2005; 2:30.
- 27 Mahieux R, Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: Discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects (Review) *Viruses* 2011; 3: 1074-90.
- 28 Rodgers MA, Vallari AS, Harris B, Yamaguchi J, Holz-mayer V, Forberg K, Berg MG, Kenmunge J, Ngansop C, Awazi B, Mbanya D, Kaptue L, Brennan C, Cloherty G, Ndambi N. Identification of rare HIV-1 Group N, HBV AE, and HTLV-3 strains in rural South Cameroon. *Virology* 2017; 504: 141-151.

NOTA CLÍNICA



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):114-117

Leptospirosis con daño renal irreversible, reporte de caso y revisión de la literatura

Juan Carlos H Hernández-Rivera^a, José Ramón Paniagua-Sierra^b, Laura Serrano-Alejandri^c, María Juana Pérez-López^d, Mariana Salazar-Mendoza^e

(a) Servicio de Nefrología HGZ 8, IMSS, Ciudad de México. México

(b) Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas HE CMN Siglo XXI, Ciudad de México. México

(c) Servicio de Medicina Interna HGZ 8, IMSS, Ciudad de México. México

(d) Servicio de Nefrología HE CMN La Raza, Ciudad de México. México

(e) Servicio de Urgencias, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE. Ciudad de México. México

Recibido el 17 de agosto de 2017; aceptado el 30 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Leptospirosis.
Enfermedad renal por leptospira.
Enfermedad de Weil.

Resumen:

Introducción. La leptospirosis es una zoonosis que afecta a humanos y a ciertos animales como perros, ratas, vacas, cerdos, entre otras especies. Está presente principalmente en zonas tropicales, en México es común la afección en estados como Chiapas, Yucatán, Oaxaca. Su incidencia abarca 4-10 casos por 100 000 habitantes en zonas endémicas; se adquiere la infección por piel y mucosas, relacionándose principalmente con la ocupación laboral; su periodo de incubación es de 7-14 días, con un cuadro amplio de manifestaciones, desde subclínico (asintomática) hasta su forma severa: la enfermedad de Weil. El tratamiento va dirigido a estabilización de las manifestaciones y antibiótico a base de penicilina, doxiciclina, eritromicina o ceftriaxona.

Caso clínico. Paciente femenina de 47 años, la cual inicia su padecimiento con accesos de tos en enero de 2014, disneizante, cianotizante, posteriormente disfonía, con fiebre de predominio nocturno sin mejoría posterior a tratamiento médico con moxifloxacino, en todo momento los cultivos resultaron negativos. Por elevación de creatinina (Cr) es enviada al servicio de Nefrología por sospecha de GMN rápidamente progresiva se aplican pulsos con esteroide por 3 días aunque la función renal no mejoró; remite cuadro respiratorio con la administración de ceftriaxona y levofloxacino. Por persistencia de los azoados elevados se decide iniciar hemodiálisis, se toma biopsia renal con reporte de: glomerulonefritis proliferativa endocapilar segmentaria con lesiones esclerosantes de tipo cicatriz avanzada con fibrosis intersticial grado III. Se sospecha de leptospirosis por antecedente de contacto con amíales (perro); se diagnostica con anticuerpos para *Leptospira interrogans*, así como campo oscuro positivo. Inicio tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 3 meses.

Discusiones y conclusiones. La leptospirosis es una enfermedad que no se sospecha como diagnóstico inicial pero debe ser incluida en el proceso de diagnóstico diferencial. El presente caso ilustra cómo el diagnóstico tardío puede conducir a daño renal permanente en el que la presencia del agente se asoció a atrofia tubular y reacción fibrótica intersticial severa.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Leptospirosis with irreversible renal damage, case report and review of the literature

Abstract:

Introduction. Leptospirosis is a zoonosis that affects humans and certain animals such as dogs, rats, cows, and pigs, among other species. It is present mainly in tropical areas; in Mexico it is common the affection in states like Chiapas, Yucatán, Oaxaca. Its incidence covers 4-10 cases per 100,000 inhabitants in endemic areas; Infection is acquired by skin and mucous membranes, mainly related to occupational occupation; Its incubation period is 7-14 days, with a wide range of manifestations, from subclinical (Asymptomatic) to severe form: Weil's disease. The treatment is aimed at stabilizing the manifestations and antibiotic based on penicillin, doxycycline, erythromycin or ceftriaxone.

Case Report. A 47-year-old female patient, who began her illness with coughing in January 2014, disinhibiting, cyanotizing, and subsequently dysphonia, with nocturnal predominance fever without improvement after medical treatment with moxifloxacin, at all times the cultures Were negative. By elevation of creatinine (Cr) is sent to the service of Nephrology for suspicion of GMN rapidly progressive pulses are applied with steroid for 3 days although renal function does not improve; Remotes respiratory tract with administration of ceftriaxone and levofloxacin. Due to the persistence of elevated thrombocytes, it is decided to initiate Hemodialysis. A renal biopsy is performed with a report of: Segmental endocapillary proliferative glomerulonephritis with advanced scar-type sclerosing lesions with grade III interstitial fibrosis. Leptospirosis is suspected by a history of contact with animals (Dog); is diagnosed with antibodies to *Leptospira interrogans*, as well as positive dark field. Home treatment with doxycycline 100 mg every 12 hours for 3 months.

Discussion and conclusions. Leptospirosis is a disease that is not suspected as an initial diagnosis but should be included in the differential diagnosis process, the present case illustrates how late diagnosis can lead to permanent kidney damage in which the presence of the agent was associated Tubular atrophy and severe interstitial fibrotic reaction.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

KEYWORDS

Leptospirosis.
Leptospira kidney disease.
Weil's disease.

Introducción

La leptospirosis es una zoonosis que afecta a humanos y a ciertos animales como perros, ratas, vacas, cerdos, entre otras especies, causada por espiroquetas 1-2. Con una incidencia de 1/ 10 000 en zonas tropicales principalmente y 1/ 100 000 en zonas templadas; en el mundo los países más afectados son Nicaragua, El Salvador, Brasil, India, ente otros, en México es común la afección en estados como Chiapas, Yucatán, Oaxaca²⁻⁵. Se presenta la infección predominantemente por la ocupación, siendo la piel la principal vía de acceso, así como mucosas, la leptospirosis humana resulta del contacto con agua, suelo o alimentos contaminados con la orina de ratas, perros y otros animales leptospirúricos^{3, 5-6}. El nombre fue propuesto por Noguchi en 1918; en los últimos años el panorama mundial en general implica una afección cercana al millón de personas, con 59 mil muertes por

esta infección en todo el mundo⁴. En México la primer notificación fue en 1919 por Noguchi y Klinger en Mérida, Yucatán y se aisló *Leptospira icteroides*⁵.

Agente etiológico de la leptospirosis pertenece al orden Spirochaetales, familia Leptospiraceae y género *Leptospira*, se divide en más de 210 serovares y 23 serogrupos, tiene una forma espiral (espiroquetas), capaz de producir hemolisinas, hemaglutininas y enzimas que le confieren mayor patogenicidad. Sus medidas van de 6-20 µm de largo y 0.1-0.2 µm de ancho, flexible, helicoidal, con extremidades en forma de gancho, móvil, aeróbica estricta, sobrevive largo tiempo en el agua o ambiente húmedo, templado, con pH neutro o ligeramente alcalino⁵. Su periodo de incubación es de 7-14 días, con un cuadro amplio de manifestaciones, desde subclínico (asintomática) hasta su forma severa: la enfermedad de Weil (fiebre, ictericia, sangrado, disfunción

renal, pulmonar y colapso cardiovascular)⁵⁻⁸. Dentro de las manifestaciones renales pueden estar la falla renal aguda y en el estudio histopatológico mostrar una necrosis tubular aguda con nefritis intersticial linfoplasmocitaria, además de congestión vascular, la tinción de plata de Warthin-Starry puede identificar formaciones espirales adosadas al epitelio tubular en forma de coma (características de leptospira)⁸. Del mismo modo el sistema involucrado a nivel renal son los receptores Toll con disfunción tubular, inflamación con activación del factor kappa B y la activación de las proteína-quinasas y la diferenciación de citosinas relevantes para la inflamación tubular⁹. Otra forma propuesta en la patogenia es evadiendo el sistema del complemento del huésped, mediante 3 mecanismos: 1) reclutamiento de los organismos reguladores del complemento, 2) adquisición de proteasas del huésped que activan las proteínas del complemento en la superficie bacteriana y 3) secreción de proteasas que inactivan las proteínas del complemento alrededor de la leptospira; esto es fundamental para extremar nuevos tratamientos y enfoques profilácticos en la leptospirosis¹⁰⁻¹¹.

Afecta múltiples órganos y el tiempo entre la exposición a una fuente de contaminación y el comienzo de los síntomas puede ser de 2 días y hasta 4 semanas; suele ser una presentación abrupta, las manifestaciones clínicas son muy variables caracterizadas por fiebre alta, cefalea, dolor muscular y vómito, además de verse asociado a ictericia, conjuntivitis, dolor abdominal, diarrea o rash. Si la enfermedad no es tratada puede desarrollar daño hepático, renal, meningitis y dificultad respiratoria y en algunas ocasiones puede evolucionar a la muerte^{7,12}. El fracaso renal agudo es una complicación esperada ante la infección por leptospira, y aunque aún no es clara la fisiopatología, puede requerir terapia de sustitución renal como la diálisis, pero recientemente se han propuesto otras como la plasmáferesis y la hemofiltración; la recuperación renal se logra en un alto porcentaje de pacientes 13 posterior a el tratamiento antimicrobiano con una mejoría clínica.

Las personas afectadas pueden ser los ganaderos, criadores de cerdos, granjeros, veterinarios, cuidadores de mascotas, personas involucradas en la preparación de alimentos, trabajadores de alcantarillas, agricultores, o incluso personas con heridas en piel en aguas contaminadas en actividades recreativas como la natación, canotaje, pesca, cazadores^{7,12}. Esto debido a la colonización renal de la leptospira que por su orina se vuelve en el transmisor directo sobre todo de aquellos animales portadores (ratas, gatos, perros, etc.).

Hay un comportamiento crónico con afección en hígado, riñón, pulmón complicándose con enfermedad renal, falla hemodinámica, hemorragias. El diagnóstico se puede realizar por prueba de aglutinación microscópica (MAT, por sus siglas en inglés) siendo el más laborioso y costoso; otro método es el de reacción en cadena de polimerasa, así como la identificación en campo oscuro¹⁴. Se han intentado medidas de vigilancia en población susceptible o en grupos de riesgo, con la identificación temprana de brotes, la vacunación es otra

estrategia de prevención, como en Francia o China para uso humano¹⁴. El tratamiento específico va dirigido a estabilización de las manifestaciones y antibiótico, el cual ante casos severos la primera elección es la penicilina endovenosa, en otros casos debe usarse amoxicilina, ampicilina, doxiciclina o eritromicina; considerar la reacción de Jarisch-Herxheimer después del tratamiento con penicilina, existe una limitada experiencia clínica con muchos de los nuevos antibióticos^{1,7}.

Caso clínico

Mujer de 47 años de edad, la cual inicia su padecimiento con accesos de tos en enero de 2014, disneizante, cianotizante, posteriormente disfonía, con fiebre de predominio nocturno cuantificada hasta en 39 grados, disestesias en manos y calambres en piernas, posterior manejo antimicrobiano con moxifloxacino sin mejoría, estando en vigilancia y múltiples cultivos. En consulta al mes de control se observa en estudios solicitados de rutina elevación de azoados con Cr a 5 mg/dl, pero asintomática, por lo que es enviada al servicio de Nefrología en sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva se pulsa con esteroide por 3 días (metilprednisolona 1 gr IV), continúa además con administración de ceftriaxona y levofloxacino por síntomas respiratorios en sospecha de neumonía y estudio radiográfico de tórax con múltiples imágenes nodulares áreas de vidrio despulido localizados en ambos lóbulos superiores, inferior izquierdo y lóbulo medio; la función renal sin mejoría con mayor elevación de azoados se decide iniciar hemodiálisis (HD), se toma biopsia renal con reporte de: glomerulonefritis proliferativa endocapilar segmentaria con lesiones esclerosantes de tipo cicatriz avanzada con fibrosis intersticial grado III, sin poder diferenciar entre lesión por complejos inmunes contra paucimmune. Por antecedente epidemiológico de contacto con animales (perro) se diagnostica leptospirosis con anticuerpos para *Leptospira interrogans*, así como campo oscuro positivo, por lo que se da tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 3 meses. Su hija de 19 años en dicho año también con la infección en muestra de orina, se da manejo igualmente con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 3 meses sin repercusiones en su salud.

Discusión

La respuesta inmune frente a la presencia de la bacteria es de tipo humoral; esto predispone la formación de complejos inmunes en la segunda fase de infección de la bacteria, llevando a la respuesta de inflamación. Es de llamar la atención que uno de los sitios de predilección de alojamiento es la vía urinaria y principalmente el túbulo renal. Existe evidencia de una reacción cruzada de anticuerpos contra el tejido ocular, antiplaquetario, anticardiolipina, así como una respuesta celular en la paciente se encuentra suprimida con disminución de linfocitos CD4+. El caso de la paciente lamentablemente quedó con daño renal crónico, sobre todo por la incrustación de la bacteria en los túbulos renales, desencadenando atrofia tubular y reacción de fibrosis intersticial severa. Algo que puede cambiar la historia fatal de infec-

ción por leptospira es principalmente pensar en ella, para poder ofrecer un tratamiento adecuado con repercusiones mínimas en la salud; Actualmente la paciente continúa en terapia de sustitución renal con hemodiálisis, mostrándonos la severidad de un tratamiento tardío. Taylor et al¹⁵ en 2015 realizó un estudio donde analizó múltiples reportes de pacientes con infección por leptospirosis, los cuales no recibieron tratamiento o el tratamiento fue muy tardío y dentro de las complicaciones principalmente observadas fueron: mortalidad en la serie de 41 trabajos fue de 2.2% (rango de 0.01 a 39.7%); si tenían además de fiebre, ictericia, la mortalidad aumentaba a 19.1%, fiebre asociada a daño renal, muertes en 12.1% (rango de 0.01 a 25%); en población mayor de 60 años hasta 60% de ellos fallecieron, por lo que insiste en las estrategias de sospecha y tratamiento empírico, para posteriormente ya con la confirmación el tratamiento dirigido para mejorar la sobrevida asociada a esta infección.

Bibliografía

- 1 Leptospirosis humana: guía para el diagnóstico, vigilancia y control / Organización Mundial de la Salud; traducción del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa. - Rio de Janeiro: Centro Panamericano de Fiebre Aftosa -VP/OPS/OMS, 2008.
- 2 Laguna V. et al. Leptospirosis. Oficina General de Epidemiología. Instituto Nacional de Salud. Perú. 2000: pág. 1-56.
- 3 Carrada-Bravo T. Leptospirosis humana. Historia natural, diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Patol Clin. 2005; 52: 246-256.
- 4 Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2015; 9 (9): 1-19.
- 5 García - González R, Reyes-Torres A, Basilio-Hernández D, Ramírez-Pérez M, Rivas-Sánchez B. Leptospirosis; un problema de salud pública. Rev Latinoamer Patol Clin. 2013; 60: 57-70.
- 6 Abdalla M, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2015; 9 (9): pág. 1-15.
- 7 Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis. Secretaría de Salud. México. 2012: pág. 1-52
- 8 Abuauad MC, Osorio G, Rojas JL, Pino L. Leptospirosis: Presentación de una infección fulminante y revisión de la literatura. Rev Chilena Infectol. 2005; 22: 93-97.
- 9 Yang C-W. Leptospirosis renal disease: Understanding the initiation by Toll-like receptors. Kidney Int. 2007; 72: 918-925.
- 10 Fraga T, Barbosa AS, Isaac L. Leptospirosis: Aspects of Innate Immunity, Immunopathogenesis and Immune Evasion From the Complement System. Scand J Immunol. 2011; 73: 408-419.
- 11 Fraga T, Isaac L, Barbosa AS. Complement evasion by pathogenic leptospira. Front Immunol. 2016; 7: 623.
- 12 Lehmann JS, Matthias MA, Vinetz JM, Fouts DE. Leptospiral pathogenomics. Pathogens. 2014; 3: 280-308.
- 13 Cerqueira TB, Athanazio DA, Spichler AS, Seguro AC. Renal Involvement in leptospirosis - new insights into pathophysiology and treatment. Braz J Infect Dis. 2008; 12: 248-252.
- 14 Guerra MA. Leptospirosis: public health perspectives. Biologicals. 2013; 41: 295-297.
- 15 Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis. 2015; 9 (6): 1-19.

CRÍTICA DE LIBROS

Gac Med Bilbao. 2017;114(3):118-119



Nefrología para enfermeros, por Antonio Méndez-Durán y Gabriela Rivera-Rivera

'Nefrología para enfermeros', by Antonio Méndez-Durán and Gabriela Rivera-Rivera
Antonio Méndez-Durán-etik eta Gabriela Rivera-Rivera-tik, *Nefrología para enfermeros*

El cuidado y la terapia del enfermo renal tienen una gran complejidad. Sus necesidades van en aumento y aunque estas formas de tratamiento permiten la prolongación de la vida, no están exentas de riesgo y dan paso a la aparición de otros problemas.

En las últimas décadas se ha producido un avance espectacular en el diagnóstico, cuidados, prevención y atención a la enfermedad renal, siendo las terapias sustitutivas de la función renal formas habituales de tratamiento y de amplio desarrollo. Por ello, se requieren del aprendizaje de los profesionales de enfermería.

El motivo principal de este libro es ser un manual formativo sobre los conocimientos básicos del cuidado al enfermo renal, para que los interesados en la Enfermería Nefrológica puedan adquirir nociones en este campo, que sin duda alguna les será de utilidad en su actividad profesional. Datos bibliográficos en Tabla I.

Partiendo de unos conocimientos básicos para la atención y cuidado de los pacientes con patologías renales y/o sometidos a diálisis, para mejorar la calidad de la atención a los mismos, Debemos conocer la estructura del riñón y las funciones renales, identificar factores de riesgo de la enfermedad renal y sus diferentes estadios, identificar signos y síntomas que indiquen patología de origen renal y diferenciar entre insuficiencia renal aguda y crónica.

Todo ello con el conocimiento de las diferentes opciones de tratamiento ante una diálisis, los fundamentos físico-químicos de la diálisis, conocimiento de los diferentes tipos de acceso vascular para hemodiálisis y sus cuidados y la identificación de las diferencias

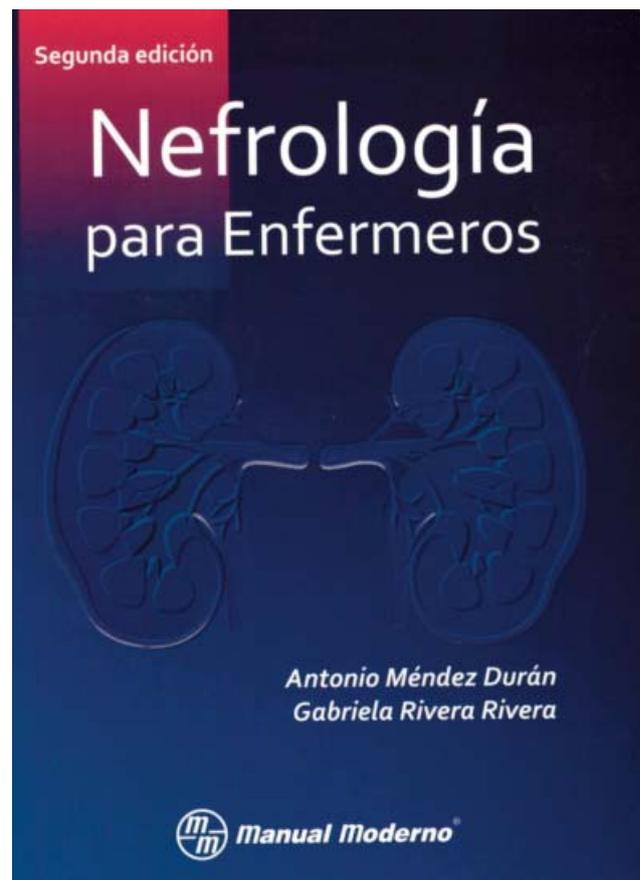


Figura 1. Portada del libro *Nefrología para enfermeros*, realizado por Antonio Méndez Durán y Gabriela Rivera Rivera, para la editorial Manual Moderno.

Tabla I
Datos bibliográficos

Título	Nefrología para enfermeros
Autores	Méndez-Durán, Antonio / Rivera-Rivera, Gabriela
Editorial	Manual Moderno. Ciudad de México
Año / Edición	2017 / 2. ^a edición
Páginas	352
ISBN	978-607-448-618-6
Otros	Incluye ilustraciones e índice

entre las distintas modalidades de diálisis. Asimismo, las complicaciones más frecuentes en la hemodiálisis y en la diálisis peritoneal, los procedimientos relacionados con el trasplante renal, la valoración de enfermería en cada etapa de la insuficiencia renal crónica.

Como novedad importante, respecto al anterior libro de los autores, nos plantea el modelo de la salud renal, el riñón en condiciones especiales, la reanimación cardiocerebropulmonar; la nutrición en el enfermo renal crónico, la administración de los medicamentos en diálisis y para finalizar con un capítulo importante sobre la metodología de la investigación científica en enfermería nefrológica.

La investigación es uno de los retos pendientes de la enfermería por ello se debe intentar incentivarla, sobre todo en el campo de la actualización de conoci-

mientos, para facilitar el aprendizaje del uso de las nuevas técnicas y herramientas científicas, así como las nuevas tecnologías informáticas.

Este libro es una oportunidad para todos los profesionales de enfermería de actualizar o adquirir conocimientos del ámbito de la diálisis y la nefrología, de una manera rápida, cómoda y muy accesible.

Espero que conviertan en esta guía de consulta frecuente en cada unidad de nefrología y diálisis. Creo de todo corazón que este libro debemos clasificarlo como de "todo un orgullo para México".

María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong
Servicio de Nefrología. HGZ8 IMSS. Ciudad de México

NOTA HISTÓRICA



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):120-123

Hace 80 años..., Dr. Alfredo Espinosa y Orive, consejero de Sanidad del Gobierno vasco

Julen Ocharan-Corcuera, María del Carmen Natalia Espinosa-Furlong

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Recibido el 25 de junio de 2017; aceptado el 15 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Médico.
Gestión sanitaria.
Consejero de Sanidad.
Gobierno Vasco.
República.

Resumen:

Doctor Alfredo Espinosa y Orive, (Bilbao, 1903 - Vitoria-Gasteiz, 26 de junio de 1937), fue un médico y político republicano español, miembro del primer gobierno autónomo del País Vasco. Fue asesinado por los franquistas durante la Guerra Civil española. El hospital de Urdúliz lleva su nombre.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Doctor.
Health management.
Counselor of Health.
Basque government.
Republic.

80 years ago ... Dr. Alfredo Espinosa-Orive, Counselor of Health of the Basque Government

Abstract:

Doctor Alfredo Espinosa y Orive, (Bilbao, 1903 - Vitoria-Gasteiz, June 26, 1937), was a Spanish Republican physician and politician, member of the first autonomous government of the Basque Country. He was assassinated by the Franco army during the Spanish Civil War. The hospital of Urdúliz bears his name.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Doktorea.
Osasunaren kudeaketa.
Osasun kontseilariak.
Eusko Jaurlaritzak.
Errepublikak.

...Duela 80 urte, Alfredo Espinosa-Orive doktoreak, Osasun sailburua, Eusko Jaurlaritzaren

Laburpena:

Alfredo Espinosa Orive doktoreak, (Bilbo, 1903 - Vitoria-Gasteiz, 1937ko ekainaren 26a) mediku bat eta espainiar errepublikano politikaria, Euskal Herriko lehen gobernu autonomoa kidea izan zen. Izan zen Franco hil Gerra Zibilean. Urduliz Hospital bere izena.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

El doctor Alfredo Espinosa y Orive nació en 1903 en la villa de Bilbao, fue un médico y político republicano español, miembro del primer gobierno autónomo del País Vasco (figura 1). Fue asesinado por los franquistas durante la Guerra Civil, en Vitoria-Gasteiz, 26 de junio de 1937¹.

Datos académicos

Nació en Bilbao el 6 de setiembre de 1903. Estudió Medicina en la Universidad de San Carlos de Madrid, en donde formó parte de los grupos estudiantiles opuestos a la monarquía de Alfonso XIII y a la dictadura de Primo de Rivera. En 1926 obtuvo el título de médico, volviendo a Bilbao, realizando el internado en el área de Radiología en el Hospital Civil de Bilbao, también denominado Hospital de Basurto. Se especializó en Higiene Infantil. Abrió consulta en su propio domicilio. Fue delegado de los Servicios de Higiene Especial del Ayuntamiento de Bilbao y fundador del Sindicato Médico de Bizkaia².

Carrera política

Espinosa fue muy activo en los círculos republicanos de la política vizcaína. Elegido concejal del Ayuntamiento de Bilbao el 12 de abril de 1931 en las listas de la Conjuración Republicano-Socialista. Con el advenimiento de la República fue nombrado miembro de la comisión gestora de la Diputación de Vizcaya. Más tarde fue Gobernador Civil de Burgos y de Logroño. Con la constitución de Unión Republicana, en 1934, Espinosa fue elegido su presidente en Vizcaya. Al estallar la Guerra Civil, fue nombrado comisario de Comunicaciones en la Junta de Defensa de Vizcaya creada en agosto de 1936. Sorprendió el hecho de que Espinosa no dirigiera el Departamento de Sanidad dada su formación y experiencia. Fue Juan Carlos Basterra, de Acción Nacionalista Vasca



Figura 1. Dr. Alfredo Espinosa-Orive.

(ANV), el titular de esa sección. Tras la aprobación del Estatuto Vasco el día 1 de octubre en Madrid, Espinosa se integró en el gobierno presidido por José Antonio Aguirre, como consejero de Sanidad, el día 7 de octubre de 1937 y ello conllevó la disolución de la Junta de Defensa de Bizkaia, a las órdenes de José Echeverría Nova²⁻⁴.

Consejero de Sanidad del Gobierno vasco

Durante el breve periodo de su mandato (desde octubre de 1936 a junio de 1937) y a pesar del cada vez más reducido territorio sobre el que ejercía su administración el Gobierno de Euskadi, consagró sus esfuerzos a mejorar las condiciones de la población que sufría la guerra. Se hizo cargo de la creación de la Cruz Roja de Euskadi, el mantenimiento de las condiciones higiénicas del territorio, el traslado de los enfermos a centros seguros de acuerdo al avance del frente de la guerra, la distribución de alimentos y medicamentos para los enfermos, la ad-



Figura 2. Visita al Hospital de Basurto, en Bilbao, del lehendakari Aguirre con el consejero de Sanidad Dr. Alfredo Espinosa. Cortesía de SAF.



Figura 3. Cementerio Santa Isabel en Vitoria-Gasteiz.

quisición de productos médicos y farmacéuticos para atender a los enfermos, promovió la higiene rural y organizó la asistencia social a refugiados e hijos de milicianos fallecidos, mediante la creación de fundaciones benéficas. Promovió también la creación de la facultad de Medicina en la Universidad Vasca, creada por el Gobierno vasco, en el Hospital de Basurto (figura 2). Y se encargó de realizar un curso de preparación de enfermeras de guerra, que se efectuó en los pabellones de consultas del Hospital Civil de Bilbao, con un tribunal examinador. También se significó en la prevención de la represión arbitraria⁵⁻⁷.

La situación era muy complicada y con los inconvenientes de la escasez de médicos, centros sanitarios y material.

En mayo y junio, Espinosa supervisó personalmente la evacuación de la población civil desde un punto de vista sanitario, dedicando especial atención a los heridos y niños. La evacuación de los niños tuberculosos del sanatorio de Gorliz se hizo en dos expediciones, fueron unos 350 los niños evacuados, en un primer momento en el balneario de Thermes de Saint Christau, en los Pirineos y algunos traslados al Sanatorio de Berck Plage, en la Bretaña⁷⁻⁹.

El Departamento de Sanidad veló por la salud pública y por ello aseguró los servicios médicos en todas las poblaciones; algo similar se llevó a cabo con las farmacias. También se atendió el sostenimiento de los cuidados sanitario-odontológicos: por ello, se creó un servicio odontológico, adscrito a la Inspección General de Odonto-



Figura 4. Hospital Alfredo Espinosa, en Urduliz, Bizkaia.

logía. Se autorizó el cargo de las pensiones y subsidios de las viudas y compañeros médicos, al haber sido la Previsión Médica Nacional incautada por el Estado. Se confeccionaban informes y registros diarios de hospitalizados, fallecidos y altas, e informó a la prensa de los fallecimientos registrados en los hospitales tras los bombardeos. Otra iniciativa menor, pero no de carácter humanitario, es la solicitud de donación de un libro por familia a los enfermos ingresados para hacer así más llevadera su estancia o la fabricación de bolsas individuales con material sanitario para milicianos²⁻⁷.

Un viaje de vuelta sin retorno⁷⁻¹⁰

La noche del viernes 11 de junio de 1937, embarcó con el fin de acompañar a los niños enfermos residentes en el sanatorio de Gorniz. El día 22 de junio de 1937, viajaba en avión desde Toulouse (Francia) hacia Santander, a donde se habían retirado los restos del Ejército vasco, pero el aparato aterrizó en la playa de Zarauz, por traición de su piloto. Las autoridades franquistas le detuvieron y trasladan al convento-prisión de los carmelitas de Gasteiz. Allí fue juzgado sumariamente y condenado a muerte por delito de rebelión militar. A pesar de los intermediarios antes las autoridades del régimen, todo fue inútil. Los últimos momentos se conocen gracias al diario del jesuita Alfonso María Moreno, quien acompañó y asistió espiritualmente al consejero. Escribió cuatro cartas, a su esposa e hijos, su madre, a su secretario y amigo Labra y la cuarta carta al lehendakari Agirre, que finaliza con las siguientes palabras: "Nada más querido amigo y siempre Presidente. Un abrazo muy fuerte y ¡Gora Euzkadi! y ¡Viva la República! Cuando la historia nos juzgue a todos sabrán que nosotros hicimos lo indecible por evitar la muerte a los presos y por conservar el respeto absoluto a toda idea por opuesta que fuere a la nuestra".

Tras comulgar en una rápida misa celebrada por el jesuita, el comandante José Agirre y el consejero de Sanidad Alfredo Espinosa fueron conducidos al cementerio vitoriano de Santa Isabel (figura 3), donde fueron fusilados a las seis de la mañana del sábado 26 de junio. El consejero de sanidad tan sólo tenía 33 años⁹.

Hospital Alfredo Espinosa de Urdúliz

En 2016 se inauguró el hospital de Urdúliz, que lleva el nombre de Alfredo Espinosa (figura 4). Este hospital atiende a población de la Margen Derecha de la ría de Bilbao¹⁰.

Bibliografía

- 1 Enciclopedia Auñamendi. Alfredo Espinosa-Orive.
- 2 Leyre Arrieta, Eider Landaberea, Miren Barandiaran, Iñaki Goigana, Asier Madarieta, Jose Antonio Rodriguez-Ranz. El primer gobierno vasco 1936-1937. En pie sobre la tierra vasca. Fundación Bilbao 700. 1 edición, Bilbao. 2016. ISBN 978-84-617-4837-2. Capítulo de Leyre Arrieta-Alberdi: Alfredo Espinosa Orive. Velar por la salud pública. pp 137.
- 3 Landa-Montenegro, C. Alfredo Espinosa (1903-1937), en VVAA: Expetxean: semilla de libertad (1937-1942). Bilbao, Fundación Sabino Arana, 1998. pp 30.
- 4 San Sebastián Koldo. Alfredo Espinosa. Euzkadi. 13.12.1984.
- 5 Aguirre-Lecube, JA. Veinte años de gestión del Gobierno Vasco (1936-1956). Durango, Leopoldo Zugaza Editor. 1978.
- 6 Mees L. La política como pasión: el lehendakari José Antonio Aguirre (1904-1960). Madrid. Técno. 2014.
- 7 Zabala, J. Alfredo Espinosa, mártir de la libertad, fue el Primer Consejero de Sanidad del Gobierno de Euzkadi. Euzkadi. 29.05.1980.
- 8 Zabala, J. Alfredo Espinosa, fue el Primer Consejero de Sanidad del Gobierno de Euzkadi. Euzkadi. 18.06.1981
- 9 Sebastian-Garcia L. Alfredo Espinosa Orive (1903-1937): detención, procesamiento y ejecución de un consejero del Gobierno vasco. Sancho el Sabio, 2008: 28:213-46.
- 10 Anasagasti I. ¡Fusilen al Consejero Espinosa! Deia. 2017. <http://blogs.deia.com/anasagasti/2017/06/21/fusilen-al-consejero-espinosa-2/>

ARTÍCULO ESPECIAL

Gac Med Bilbao. 2017;114(3):124-131



Métodos de evaluación de fragilidad en el adulto mayor oncológico. Proyecto ONCOFRÁGIL

María José Molina-Garrido^a, Carmen Guillén-Ponce^b

(a) Consulta de Cáncer en el Anciano. Sección de Oncología Médica del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca

(b) Servicio de Oncología Médica del Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

Recibido el 10 de marzo de 2017; aceptado el 15 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Fragilidad.
Cáncer.
Valoración Geriátrica Integral.
Supervivencia.
Validación.

Resumen:

Introducción. El alto porcentaje de individuos de edad avanzada con diagnóstico de cáncer y la ausencia de estudios específicos, a nivel español, que permitan una valoración adecuada de estos pacientes, y de la detección de fragilidad, plantea la necesidad de investigar en este campo. Por este motivo, se elaboró el Proyecto ONCOFRÁGIL, con la finalidad de: 1) Caracterizar la población de individuos de edad avanzada diagnosticados de cáncer en nuestra área, analizando su reserva fisiológica; 2) Identificar parámetros de reserva fisiológica como indicadores de fragilidad en el adulto mayor oncológico; 3) Conocer la prevalencia de fragilidad y comparar distintos cuestionarios de cribado de fragilidad en estos pacientes; 4) Validar escalas pertenecientes a la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en población oncológica; y 5) Elaborar un nomograma predictor de supervivencia en Oncogeriatría.

Material y métodos. Estudio prospectivo con pacientes oncológicos mayores de 70 años. Se recogieron datos referentes a la reserva funcional y cuestionarios de detección de fragilidad. Se evaluará cómo cambian los dominios de la VGI y los parámetros de reserva fisiológica tras la administración de quimioterapia durante 4 meses; se determinará la capacidad predictora de fragilidad de distintos cuestionarios comparándolos con un modelo específico de VGI; se validarán distintos cuestionarios, previamente utilizados en población geriátrica en general; y se analizará qué factores son predictivos de mortalidad.

Conclusiones. El proyecto ONCOFRÁGIL permitirá mejorar la evaluación del adulto mayor oncológico, la detección de fragilidad en estos pacientes y la elaboración de un nomograma predictor de supervivencia, que facilite la toma de decisiones.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEY WORDS

Frailty.
Cancer.
Geriatric Comprehensive Assessment.
Survival.
Validation.

Methods to evaluate frailty in elderly patients with cancer. ONCOFRAGIL Project**Abstract:**

Introduction. The high percentage of elderly individuals diagnosed with cancer and the absence of specific studies in Spain that allow an adequate evaluation of these patients, and the detection of frailty, raises the need to investigate in this field. For this reason, the ONCOFRAGIL Project was developed, with the aims of: 1) To characterize elderly patients diagnosed with cancer in our area, analyzing their physiological reserve; 2) To identify parameters of physiological reserve as indicators of frailty in cancer; 3) To determine the prevalence of frailty and to compare different frailty screening tests in these patients; 4) To validate scales belonging to the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in cancer population; and 5) To elaborate a nomogram with ability to predict survival in Geriatric Oncology.

Material and methods. Prospective study with cancer patients over 70 years of age, consecutively assessed at the Cancer in the Elderly Unit at our hospital. Information regarding frailty was collected through the functional reserve at different levels of the organism, as well as frailty screening questionnaires. We will evaluate how the CGA domains and the physiological reserve parameters change after 4 months of treatment with chemotherapy. The capacity of different questionnaires to predict frailty will be determined by comparing them with a specific model of CGA, designed for oncological patients. Different questionnaires, previously used in geriatric population, will be validated in geriatric and oncologic population. We will analyze which factors are predictive of mortality in this area.

Conclusions. The ONCOFRAGIL project could improve the detection of frailty in older cancer patients and could let develop a nomogram to predict survival, which should facilitate the decision making process in these patients.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

Introducción

Entender la fragilidad se ha convertido en el foco de numerosas investigaciones, pero, por el momento, no existe una definición universalmente aceptada. El concepto de fragilidad viene desarrollándose en las dos últimas décadas. Desde el primer artículo que hacía referencia a este término, publicado en 1953¹, y el primero que se refería a “fragilidad en el adulto mayor”, publicado en 1991², el número de publicaciones con este término se ha multiplicado por diez en la actualidad.

La fragilidad es un síndrome biológico del adulto mayor que se caracteriza por la pérdida de reserva en múltiples órganos y sistemas. Puede desencadenarse por una enfermedad, por la falta de actividad, por un aporte nutricional insuficiente, por estrés y/o por los cambios fisiológicos asociados a la edad. En los pacientes frágiles existe una menor capacidad de iniciar las respuestas fisiológicas necesarias para mantener la homeostasis en un momento de estrés agudo. Una vez que el individuo se convierte en frágil, se inicia una espiral de procesos, progresivos, que conducen a la incapacidad del paciente y finalmente a su muerte³.

Los sistemas orgánicos tienen un “exceso” de función y un margen de pérdida del 70%. Cuando la función normal se aproxima al 30% de su valor, la vulnerabilidad es máxima; por debajo de estos valores aparece la insuficiencia (discapacidad) y cuando estos valores se acercan al 0-10%, aparece el “fallo para el desempeño” o “síndrome de declive o de declinar funcional” (*failure to thrive*)⁴. Existe

unanimidad en cuanto a que no se trata de un proceso de “todo o nada”, sino de una evolución continua desde la no-fragilidad hasta la fragilidad⁵.

A lo largo de los últimos 25 años se han propuesto numerosos criterios para diagnosticar la fragilidad, la mayoría de ellos, en relación con sus mecanismos causales⁶⁻⁹. Actualmente, existe una tendencia a considerar la fragilidad con su fenotipo, como un síndrome geriátrico más, en base a una serie de criterios clínicos objetivos de valoración, enunciados por Fried et al¹⁰, que son la pérdida de peso no intencionada (más de 4,5 kg en el último año), la debilidad medida por la fuerza de prensión (\leq percentil 20 en fuerza ejercida al presionar un dinamómetro manual), baja energía y resistencia según la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D), lentitud en la velocidad de la marcha (\leq percentil 20 en el tiempo empleado en recorrer 5 metros a velocidad habitual) y nivel de actividad bajo (\leq percentil 20 en cuanto al consumo de Kcal por semana, ajustado por sexo)¹⁰. Estos autores consideran frágil aquel paciente con 3 o más de estos criterios, y prefrágil, si sólo presenta 1 ó 2. En la actualidad, hay distintos constructos de fragilidad en el adulto mayor, como el índice SOF (un índice más simple, ya que sólo consta de 3 componentes), que predice el riesgo de caídas, incapacidad, fracturas y muerte con la misma eficacia que el índice de Fried¹¹.

Actualmente, existe otro abordaje de la fragilidad. En dicho abordaje, la fragilidad se relaciona con la acumulación de múltiples déficits que puede que no estén relacio-

nados por nexos fisiopatológicos comunes. El paradigma de esta concepción de la fragilidad son los índices acumulativos de fragilidad de Rockwood¹² y Kulminski¹³. Estos índices también predicen malos resultados de salud, pero carecen de un fenotipo definido y pueden presentar poca sensibilidad al cambio.

Por último, en el ámbito de la Oncogeriatría, también se ha empleado un índice de fragilidad construido a partir de la Valoración Geriátrica Integral (VGI), el denominado FI-CGA¹⁴⁻¹⁶. Este índice se calcula a partir del número de escalas o cuestionarios de la VGI, en los que se detecte algún déficit, y permite detectar fragilidad, riesgo de fragilidad o ausencia de la misma. Existen distintos modelos de VGI descritos en la literatura oncogeriátrica, entre los que destacan el de Balducci¹⁷, el de Ingram et al¹⁸, el de Repetto et al¹⁹, el de Hurria²⁰, el de Overcash et al, que es un modelo abreviado²¹, y el de Molina-Garrido y Guillén-Ponce, el único modelo diseñado específicamente para población oncológica anciana española²². Por el momento, no existe unanimidad en cuanto al modelo a utilizar. En estos modelos, las dimensiones evaluadas y las herramientas y escalas empleadas para evaluarlas, son distintas. Esta falta de unanimidad dificulta que los resultados sean homogéneos y comparables entre sí. Por este motivo, sería interesante que se generalizara el uso de un mismo modelo, al menos, a nivel nacional.

Algunos estudios del ámbito de la Oncogeriatría han utilizado el número de dominios de la VGI como el método para detectar al paciente frágil y para toma las decisiones²³; en otros, el proceso de toma de decisiones se basaba en el tipo de dominios deficitarios de la VGI^{24, 25}. Otros estudios, por el contrario, han empleado el fenotipo de fragilidad de Linda Fried²⁶, o incluso han comparado dicho fenotipo con una herramienta de cribado de fragilidad (VES-13)²⁷.

Con este estudio, se pretende aumentar la evidencia científica acerca del uso de distintas herramientas necesarias para la valoración del paciente adulto con cáncer y la obtención y la comparación de variables, en especial, relacionadas con la fragilidad, que faciliten la toma de decisiones en dicho grupo poblacional.

Este proyecto supone la ampliación de un proyecto previo, titulado "La pérdida de reserva orgánica como detector de fragilidad en ancianos con cáncer tratados con quimioterapia", que fue becado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en el año 2009.

Objetivos

Este estudio se planteó con la finalidad de conseguir una serie de objetivos.

A) Objetivos primarios

1) Caracterizar la población de individuos de edad avanzada diagnosticados de cáncer en nuestra área, analizando su reserva fisiológica; 2) Identificar parámetros de reserva fisiológica como indicadores de fragilidad en el adulto mayoranciano oncológico; 3) Conocer la prevalencia de fragilidad y comparar distintos cuestionarios de cribado de fragilidad en estos pacientes; 4) Validar escalas pertenecientes a la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en

población oncológica; y 5) Elaborar un nomograma predictor de supervivencia en Oncogeriatría.

B) Objetivos secundarios

1) Conocer la relación existente entre fragilidad, discapacidad y comorbilidad en esta población. 2) Establecer límites de normalidad de la fuerza prensora palmar cilíndrica, palmar esférica y pinza bidigital subtermino lateral en la población anciana con diagnóstico de cáncer, de la provincia de Cuenca. 3) Comparar la escala de Crockcroft y Gault y la fórmula aMDRD como métodos para calcular el aclaramiento de creatinina en el adulto mayor oncológico.

Material y métodos

A) Diseño

Estudio observacional prospectivo llevado a cabo en el marco de la Consulta de Cáncer en el Anciano de la Sección de Oncología Médica del Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca.

B) Periodo del estudio

La inclusión de pacientes se llevó a cabo durante 2 años, entre enero 2011 y enero 2013. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes a los 4 meses desde la inclusión en el estudio. En diciembre de 2014 se determinó a situación de cada paciente para efectuar un análisis de supervivencia.

C) Sujetos de estudio y criterios de selección

Todos los pacientes ≥ 70 años, valorados de forma consecutiva, con diagnóstico de cáncer, que acudieran a la Consulta de Cáncer en el Anciano de la Sección de Oncología Médica de dicho hospital.

C.1) Criterios de inclusión

Pacientes que cumplieran los siguientes criterios: Edad ≥ 70 años; diagnóstico de cáncer sólido, de cualquier tipo y cualquier estadio (en la sección de Oncología Médica no se evalúan ni se tratan los tumores hematológicos; estas neoplasias corresponden al ámbito del Servicio de Hematología); no estar ingresado en el hospital en el momento de inclusión en el estudio (si hubiera estado ingresado recientemente, debieran haber transcurrido, al menos, dos semanas tras el alta del paciente); habla española o inglesa. Para cualquier otro idioma, el paciente debía ir acompañado de un traductor o intérprete, que permitiera que la comprensión del paciente fuera la adecuada; dar su consentimiento, por escrito, de la aceptación de participar en este estudio.

C. 2) Criterios de exclusión

No se podía incluir a los pacientes que reunieran alguno de los siguientes criterios: Haber estado ingresado en el hospital durante las dos semanas previas a la inclusión en el estudio (la situación funcional podría estar afectada como consecuencia de dicho ingreso); en caso de incapacidad de la lectura del consentimiento, negativa de los familiares y/o acompañantes a colaborar con el paciente en

la cumplimentación del cuestionario; negativa del paciente a firmar el documento de consentimiento informado; diagnóstico de demencia en ausencia de un cuidador principal que nos ayude a cumplimentar los datos referentes a la VGI.

D) Variables

D.1) Variables que caracterizan la población de estudio

Edad; sexo (hombre/mujer); nivel cultural o de estudios (analfabeto; lee y escribe; estudios primarios o más avanzados); estado civil (casado/a; viudo/a; soltero/a; divorciado/a).

D.2) Variables relacionadas con el tumor

Tipo de tumor (cáncer de mama o ginecológico; cáncer del tracto digestivo; cáncer de pulmón; cáncer urológico o prostático; otros tumores sólidos); estadio tumoral (estadios I-III; estadio IV); tipo de tratamiento (quimioterapia asociada o no a un agente biológico; agente biológico en monoterapia; otros tratamientos).

D.3) Variables de fragilidad relacionadas con la reserva del organismo (reserva fisiológica)

Para evaluar la reserva muscular, se determinó la fuerza de prensión manual (prensión palmar, esférica y *pinch gauge*), la función de miembro inferior (velocidad de la marcha) y el índice de masa muscular esquelética; para evaluar la reserva cognitiva se utilizó el cuestionario de Pfeiffer²⁸; para evaluar la reserva respiratoria se determinó el *peak-flow* y para evaluar la reserva renal, el aclaramiento de creatinina. Los métodos de evaluación de cada una de estas variables se especifican a continuación. Para determinar la fuerza de prensión manual se emplearon distintos tipos de dinamómetros: 1) Un dinamómetro de prensión palmar cilíndrica (presión en la que intervienen los dedos y la palma de la mano; es una prensión de fuerza para tomar objetos pesados y voluminosos), en concreto, el dinamómetro de Jamar (<http://www.sammonspreston.com>), con registro de fuerza en kilogramos, con una precisión de 0,5 kg (unidad de masa); 2) Un dinamómetro de prensión palmar esférica (presión en la que intervienen los dedos y la palma de la mano; es una prensión de fuerza para tomar objetos pesados y voluminosos), en concreto el dinamómetro de prensión palmar esférica Martin Vigorimeter o vigorímetro (<http://www.elmed.com/The-rapy/vigorimeter.htm>), medido en bar (unidad de presión). El tamaño del vigorímetro debe permitir un agarre firme y constante del instrumento en la posición de prensión esférica, con antebrazo en supinación. 3) Por último, se empleó también un dinamómetro de prensión de pinza (referida a la pinza bidigital subtermino digital; involucra pulgar e índice y permite tomar objetos con precisión), el dinamómetro Jamar Pinch Gauge, medido en kilogramos (tomado en este caso como unidad de masa) (http://www.rehaboutlet.com/pinch_gauges.htm). El pinzómetro se coloca frente a la mano evaluada con el fin de permitir una adecuada re-

alización de la pinza lateral entre el índice y pulgar en cada uno de los casos.

Se lleva a cabo con la mano dominante, iniciando las mediciones con dinamómetro, luego vigorímetro, y por último, pinzómetro. Las variables de estudio se miden en 2 ocasiones, y se escoge la de mayor valor. Se considera un intervalo de 60 segundos como mínimo para favorecer la recuperación fisiológica del músculo y evitar fatiga muscular²⁹. La función de miembro inferior se evaluó mediante la velocidad de la marcha, a paso rápido o confortable, en una distancia de 5 metros.

Para evaluar la reserva muscular, se usó el impedanciómetro Tanita BC-418 Segmental. Con la fórmula de Janssen se calculó el índice de masa muscular esquelética total (con el valor de la impedancia medido en ohmios y el valor de la altura medido en metros)^{30,31}.

La reserva respiratoria se registró mediante la determinación del *peak-flow*. El flujo espiratorio máximo (PEF) o *peak-flow* es el mayor flujo que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada. Se expresó en litros/minuto. La medición del *peak-flow* se determinó en posición de pie, utilizando el Astech peak flow meter. Se colocaba el indicador a cero. Se sujetaba el medidor en posición horizontal sin interferir con el dedo en el recorrido del indicador. Se efectuaba una inspiración máxima y se cerraban los labios alrededor de la boquilla, evitando bloquear la salida del aire con la lengua; se debía soplar de forma explosiva lo más rápido y fuerte posible, realizar la lectura y anotar su valor. Posteriormente, se colocaba el indicador a cero, y se repetía el proceso dos veces más, registrándose el valor más alto. Estudios recientes indican que la función pulmonar es un predictor independiente de mortalidad en el adulto mayor³².

La reserva renal se determinó mediante el aclaramiento de creatinina. Las cifras de creatinina sérica se usan habitualmente como un fiel indicador de la función renal de los pacientes. Sin embargo, en los adultos mayores, cuya masa muscular suele estar disminuida (y por tanto está disminuida la cantidad de "materia prima" para generar creatinina), la relación entre creatinina y función renal puede no ser tan fiable. Por este motivo, el aclaramiento de creatinina, calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault, es un parámetro de función renal más fiable que el valor de creatinina sérica³³. También se calculó el aclaramiento mediante la fórmula aMDRD, que es el principal método aconsejado por la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) para el cálculo del aclaramiento de creatinina en el paciente de edad avanzada oncológico.

D.4) Variables de fragilidad basadas en cuestionarios

Escala VES-13, cuestionario de Barber (se determina en la primera visita, y 48-72 horas después, para conocer la concordancia entre ambas determinaciones, y, por tanto, la variabilidad intraobservador y proceder a su validación); cuestionario G-8; índice SOF; criterios de Rockwood; criterios de Linda Fried. Estas variables se dicotomizaron para la detección de fragilidad según los puntos de corte indicados en la Tabla 1.

Tabla I
Dicotomización de los cuestionarios/escalas de cribado de fragilidad y de la VGI

Cuestionario	No frágil	Frágil
Linda Fried	<3	≥3
VES-13	<3	≥3
G-8	>14	≥14
Barber	0	≥1
SOF	<2	≥2
Rockwood	<1	≥1
FI-CGA	<2	≥2

D. 5) Modelo de Valoración Geriátrica Integral específico para adultos mayores con diagnóstico de cáncer en España, compuesto por distintas escalas, diseñado por los investigadores de este proyecto²²: Índice de Barthel, índice de Lawton-Brody, escala socio-familiar de Gijón, cuestionario de Pfeiffer, escala MNA-SF (en el modelo previo, se empleó el cuestionario NSI o Determine). Éste fue el *gold-standard* que se empleó en la validación del cuestionario NSI o Determine; índice de Charlson, que fue el *gold-standard* para llevar a cabo la validación de otro índice de comorbilidad, el ACE-27; consumo de fármacos. Se añadió la escala de depresión de Yesavage al modelo inicial ya publicado²². Se añadieron también escalas de valoración de situación basal: ECOG e Índice de Karnofsky.

Se procedió a la dicotomización de cada una de estas escalas, según se indica en la Tabla 2. Posteriormente, se creó el índice de fragilidad basado en la VGI (FI-CGA), en función a que hubiera <2 dimensiones con déficit (paciente no frágil) o ≥2 dimensiones con déficit (paciente frágil) (Tabla 2).

D.6) Variables de resultado o dependientes

Se obtuvo una variable final (VF) para cada una de las variables de resultado de los parámetros de reserva funcional, mediante la resta del valor final (a los 4 meses de la inclusión) y el inicial (en el momento de la inclusión). Esta VF permitirá conocer si la diferencia ha sido o no, mayor al 30%. También se analizó la mortalidad y sus causas en diciembre de 2014.

D. 7) Registro de variaciones

Paciente que acuda solo al Hospital de Día y no sea capaz de comprender la finalidad del estudio, aunque exprese su deseo de participar tras informar a la familia; paciente que acuda al Hospital de Día acompañado por un familiar de edad similar, y no tengamos certeza de que hayan comprendido bien la finalidad del estudio; o decisión de abandonar el estudio una vez iniciado éste.

E) Consideraciones éticas

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos (CEIC) del Hospital General Virgen de la Luz de

Cuenca, y todos los participantes debían proceder a la lectura y a la firma del documento de consentimiento informado para poder ser incluidos en el mismo.

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su historia clínica o facilitados por el paciente, han sido tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Cada participante tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio han sido objeto de comprobación. Esta comprobación la ha realizado el investigador principal / investigadores colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio se han identificado mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores puede relacionar dichos datos con cada individuo y con su historia clínica.

F) Tamaño muestral

El objetivo principal del estudio es el de caracterizar la población de adultos mayores diagnosticados de cáncer del área de Cuenca, detectando la fragilidad en los mismos y analizando su reserva funcional y orgánica. Al tratarse de un objetivo puramente descriptivo, se realizó el cálculo del tamaño de la muestra en base a la estimación por intervalo de una proporción. Para ello se utilizó el caso de máxima indeterminación, una proporción del 50%. Para obtener un intervalo de confianza bilateral del 95% de una proporción del 50%, con una amplitud máxima del 14%, sería necesario reclutar 196 pacientes. Se esperaba un 10% de pacientes con datos faltantes (o no válidos) por lo que es preciso reclutar un total de 216 pacientes.

G) Recogida de datos y análisis estadístico

La recogida de datos se llevó a cabo por la investigadora principal del proyecto (MJMG) en la primera visita del paciente, después de que éste hubiera sido informado y hubiera dado su consentimiento a participar en el mismo. Los datos referentes a la VGI y a las variables de reserva fisiológica se recogieron de nuevo a los 4 meses. En diciembre de 2014, se registró si se había producido o no el fallecimiento de cada paciente, y el motivo del mismo.

El análisis estadístico que corresponde a este tipo de estudio se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 19.0. Dicho análisis incluyó una serie de pasos: análisis descriptivo de los datos, utilizando media, mediana, desviación típica y percentiles en las variables cuantitativas, y porcentajes en las cualitativas.

En cuanto a los parámetros de reserva fisiológica: Para identificar si existía o no diferencias significativas entre cada una de las variables a estudio (momento de inclusión y 4 meses después), se empleó la prueba t de Student-Fisher para datos apareados (si la muestra no seguía una distribución normal, se empleó la prueba no paramétrica T de Wilcoxon). Las variables en las que la diferencia era >30% se consideraron variables predictoras de fragilidad, y se utilizaron para el siguiente análisis. Se efectuó una prueba de chi cuadrado, para conocer cuáles de los pará-

Tabla II
Puntos de corte para definir déficit en cada una de las dimensiones de la VGI

Dimensión	Cuestionario utilizado	Punto de corte para definir déficit
Situación basal	ECOG	≥2
Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)	Escala de Barthel	<60
Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)	Índice de Lawton-Brody	≤3 en hombres y <8 en mujeres
Estado nutricional	MNA-SF	≤11
Estado cognitivo	Cuestionario de Pfeiffer	≥3 errores en personas con nivel cultural medio o superior. ≥4 errores si bajo nivel educacional (no lee ni escribe)
Estado de ánimo	Escala de Yesavage	≥6
Situación social	Escala socio-familiar de Gijón (versión de Barcelona)	≥8
Número de fármacos	Número de fármacos que consume actualmente	≥5
Comorbilidad	Índice de Charlson	≥3

metros en los que se hubiera producido una pérdida >30%, se asociaban a una puntuación ≥3 en el cuestionario de Linda Fried.

A partir de la Valoración Geriátrica Integral (VGI), se obtuvo una nueva variable, categórica, FI-CGA (índice de fragilidad obtenido a partir de la VGI), en función a que hubiera <2 o ≥2 escalas de dicha VGI, que puntuaran de forma deficitaria. También se procedió a la dicotomización de los cuestionarios de cribado de fragilidad empleados en este estudio. De esta forma, se calculó: sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada uno de ellos, para detectar fragilidad (comparando siempre con la VGI); capacidad predictiva de fragilidad de cada una de ellas, medida mediante el área bajo la curva (AUC) de la curva ROC; comparación de los valores de AUC mediante el estadístico de McNeil; determinación del mejor punto de corte de los cuestionarios que aún no se han empleado de forma específica en el adulto mayor oncológico (cuestionario de Barber, índice SOF y criterios de Rockwood).

Se analizó la consistencia interna (alfa) del cuestionario de Barber, con dos determinaciones consecutivas de dicho cuestionario en cada paciente, separadas entre 48 y 72 horas. También se calculó el índice de correlación de Pearson comparándolo con la VGI.

La validación del cuestionario NSI (comparado frente a MNA abreviado) y del índice de comorbilidad ACE-27 (comparado con el índice de comorbilidad de Charlson) se llevó a cabo mediante el coeficiente de correlación intraclass.

El valor predictivo de cada uno de los cuestionarios de fragilidad, y de las escalas de VGI en relación con el evento "mortalidad", se hizo aplicando un análisis de regresión de Cox; en dicho análisis, se incluyeron variables referentes al paciente, al tumor, a la reserva fisiológica, las dimen-

siones o dominios de la VGI y los cuestionarios de cribado de fragilidad. Asimismo, se elaboró un nomograma a partir de los resultados obtenidos en dicho análisis de regresión (C-index).

Se llevaron a cabo pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov, determinación de promedio, desviación estándar e intervalos de confianza del 95% para la media por sexo y edad, en los valores de la determinación de la fuerza de agarre cilíndrico, de prensión palmar esférica y la fuerza de pinza, en las extremidades superiores³⁴.

H) Limitaciones del estudio

A priori, la principal limitación que pudiera comprometer la consecución de los objetivos planteados, era el tiempo necesario para llevar todas estas determinaciones en cada paciente, teniendo en cuenta la sobrecarga asistencial a la que están sometidas las consultas externas de la Sección de Oncología Médica.

Discusión

En este manuscrito presentamos el razonamiento, el diseño y la metodología del proyecto ONCOFRÁGIL, llevado a cabo en la Consulta de Cáncer en el Anciano de un hospital español de segundo nivel.

Una de las principales preocupaciones del oncólogo médico que atiende a un paciente de edad avanzada en su consulta es la toma adecuada de decisiones. El envejecimiento se asocia al deterioro de multitud de órganos, aparatos y sistemas, lo que se acompaña de un mayor riesgo de toxicidad severa al tratamiento con quimioterapia³⁵. La VGI es la principal herramienta utilizada en Oncogeriatría³⁶, puesto que permite identificar déficits en el adulto mayor, intervenir sobre los mismos, con el beneficio que se ha descrito en cuanto a la tolerancia a la quimioterapia.

pia³⁷, e incluso orientar la toma de decisiones³⁸. En el grupo de pacientes identificados como frágiles por la VGI, se postula el uso de citostáticos a dosis reducidas o en monoterapia (en el caso de que se trate de una situación reversible), o bien, el manejo sintomático, sin el uso de quimioterapia (en el caso de que la intervención no revierta el proceso)^{25,39}. Por este motivo, es fundamental la identificación del adulto mayor frágil, así como disponer de un modelo de VGI aplicable en una consulta en la que se valoren este tipo de pacientes. En este sentido, el proyecto ONCOFRÁGIL permitirá la elaboración e implantación de un modelo de VGI específico en pacientes oncológicos, la validación de escalas aún no validadas en este grupo poblacional, y la selección de las mejores herramientas para detectar fragilidad en el adulto mayor oncológico, y, por tanto, herramientas que faciliten la evaluación de estos pacientes y la toma de decisiones. En el proyecto se han incluido herramientas aún no empleadas en el ámbito de la Oncogeriatría (índice SOF, criterios de Rockwood), otras muy empleadas, como el cuestionario VES-13 o el G-8, y también el cuestionario de Barber. Esta herramienta se utiliza de forma habitual en el contexto de Atención Primaria, que es un ámbito ambulatorio, similar, por tanto, al correspondiente a una consulta de Oncología. Al mismo tiempo, ya se había empleado en pacientes de edad avanzada con diagnóstico de cáncer de mama, observándose una menor capacidad predictora que el cuestionario VES-13¹⁶, pero no en población oncológica en general, es decir, en otros tipos de neoplasias. Con este proyecto se pretende confirmar su capacidad predictora de fragilidad en este grupo poblacional, al igual que identificar el mejor punto de corte que permita su uso en una población distinta a la que se aplicó originariamente. De igual forma, con este proyecto se quiere conocer la importancia que tiene la reserva fisiológica del individuo de edad avanzada tratado con quimioterapia, y los cambios que se producen como consecuencia de dicho tratamiento. Por último, se elaborará crear un nomograma de predicción de mortalidad en estos pacientes. Disponer de esta información a priori, también facilitará, en función a las características del paciente, del tumor, de la reserva fisiológica, de la VGI y de su situación de fragilidad, conocer el pronóstico de este paciente, y tomar las decisiones ulteriores. Si bien se debe tener en cuenta que pudiera haber un sesgo de selección, ya que hay pacientes de edad avanzada que no son derivados a nuestra consulta (por ejemplo, son remitidos de forma directa a Unidad de Cuidados Paliativos); igualmente, en nuestro proyecto no se incluyeron pacientes que estuvieran ingresados o que hubieran sido dados de alta recientemente.

Estos resultados podrán constituir una base partir de la cual, elaborar estudios futuros que profundicen en el conocimiento del adulto mayor oncológico y de los cambios asociados al uso de quimioterapia en el mismo. Sólo de esta forma, mediante la investigación, se podrá mejorar la atención a estos pacientes, y la toma de decisiones de forma objetiva.

Declaraciones de autoría

María José Molina-Garrido y Carmen Guillén-Ponce han

contribuido a la concepción y el diseño del estudio, a la escritura del artículo y a la aprobación de la versión final. María José Molina-Garrido es la responsable del artículo.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Queremos agradecer a los pacientes su participación desinteresada en este proyecto de investigación. Gracias a ellos ha podido llevarse a cabo. También queremos agradecer a Josep Puig Martínez, que aportará el soporte estadístico de proyecto.

Conflictos de intereses

Los autores carecen de cualquier conflicto de interés.

Bibliografía

- 1 Petit-Dutaillis D, Chavany J, Guiot G. Operative frailty of patients with chromophobe adenoma of abnormal symptomatology; prognostic value of homonymous lateral hemianopsia. *Presse Med.* 1953;61:341-3.
- 2 Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F Jr, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39:778-84.
- 3 Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med.* 1999;130:945-8.
- 4 Bortz II W. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol.* 2002;57A:M283-8.
- 5 Woodhouse KW, O'Mahony MS. Frailty and ageing. *Age Ageing.* 1997;26:245-6.
- 6 Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, Boffelli S, Ferri M, Barbisoni P, et al. Relationship between functional loss before hospital admission and mortality in elderly persons with medical illness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1180-3.
- 7 Smith JM, Bright B, McCloskey J. Factor analytic composition of the Geriatric Rating Scale (GRS). *J Gerontol.* 1977;32:58-62.
- 8 Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
- 9 Granger CV, Albrecht GL, Hamilton BB. Outcome of comprehensive medical rehabilitation: measurement by PULSES profile and the Barthel Index. *Arch Phys Med Rehabil.* 1979;60:145-54.
- 10 Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-56.
- 11 Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med.* 2008;168:382-9.
- 12 Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24.
- 13 Kulminski AM, Ukraintseva SV, Kulminskaya IV, Arbeevev KG, Land K, Yashin AI. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly

- people than phenotypic frailty: Lessons from the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:898-903.
- 14 Jones DM, Song X, Rockwood K. Operationalizing a Frailty Index from a standardized Comprehensive Geriatric Assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1929-33.
 - 15 Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer* 2007;109:802-10.
 - 16 Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C. Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:51-64.
 - 17 Balducci L. The geriatric cancer patient: equal benefit form equal treatment. *Cancer Control.* 2001;8(Suppl 2):1-25.
 - 18 Ingram SS, Seo PH, Martell RE, Clipp EC, Doyle ME, Montana GS, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol.* 2002;20:770-5.
 - 19 Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2002;20:494-502.
 - 20 Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer.* 2005;104:1998-2005.
 - 21 Overcash JA, Beckstead J, Moody L, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59:205-10.
 - 22 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Development of a cancer-specific Comprehensive Geriatric Assessment in a University Hospital in Spain. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;77:148-61.
 - 23 Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol.* 2015;26:1091-101.
 - 24 Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard H, et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:1476-83.
 - 25 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Where Are We Headed With Research in Frail Elderly Patients With Cancer?. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 22. pii: JCO690487. [Epub ahead of print].
 - 26 Biganzoli L, Boni L, Becheri D, Zafarana E, Biagioni C, Cappadona S, et al. Evaluation of the cardiovascular health study (CHS) instrument and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) in elderly cancer patients. Are we still missing the right screening tool?. *Ann Oncol.* 2013;24:494-500.
 - 27 Biganzoli L, Misleng AR, Di Donato S, Becheri D, Biagioni C, Vitale S, et al. Screening for Frailty in Older Patients With Early-Stage Solid Tumors: A Prospective Longitudinal Evaluation of Three Different Geriatric Tools. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017 Feb 2. doi: 10.1093/gerona/glw234. [Epub ahead of print].
 - 28 Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-41.
 - 29 Moreira D, Aiza R, de Gogoy JR, do Nascimento A. Approach about palmar prehension using dynamometer JAMAR: a literature revision. *R Bras Ci e Mov Brasilia.* 2003;11:95-9.
 - 30 Janssen I, Baumgartner R, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159:413-21.
 - 31 Janssen I, Haymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:889-96.
 - 32 Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Gu L, Bienias JL, Bennett DA. Pulmonary function, muscle strength and mortality in old age. *Mech Ageing Dev.* 2008;129:625-31.
 - 33 Swedko P, Clark H, Paramsothy K, Akbari A. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:356-60.
 - 34 Escalona P, Naranjo J, Lagos V, Solís F. Parámetros de normalidad en fuerzas de prensión de mano en sujetos de ambos sexos de 7 a 17 años de edad. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80:435-43.
 - 35 Molina Garrido MJ. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp.* 2016;33:177.
 - 36 Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2595-603.
 - 37 Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br J Cancer.* 2015;112:1435-44.
 - 38 Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C, Castellano CS, Errasquin BM, Mora-Rufete A, Cruz-Jentoft AJ. Tools for decision-making in older cancer patients. Role of the comprehensive geriatric assessment. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14:651-6.
 - 39 Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Chemotherapy in frail elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer?. *Urol Oncol.* 2016;34:579-80.

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):132-135

Leptospiras y crisis sanitaria en la Ría de Bilbao

Francisco L. Dehesa-Santisteban^{a, b}

(a) *Vicepresidente-doctor veterinario de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao*

(b) *Director de Área de Acción Social del Ayuntamiento de Bilbao*

Recibido el 8 de julio de 2017; aceptado el 15 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Leptospirosis.
Bilbao.

Resumen:

La información en los medios bilbaínos de la existencia de infecciones de leptospirosis en varios triatletas que habían participado en una prueba en la Ría el pasado mes de mayo, ha ocasionado una intensa controversia en torno a los usos del curso fluvial bilbaíno.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Leptospirosis.
Bilbao.

Leptospiras and health crisis in the estuary of Bilbao

Abstract:

The information in the media of Bilbao, explaining the existence of leptospirosis infections in several triathletes who had participated in a test in the Ría last May, has caused an intense controversy around the uses of the river course in Bilbao.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Leptospirosis-a.
Bilbo.

Leptospirak eta Bilboko itsasadarreko osasun-krisia

Laburpena:

Itsasadarreko proba batean joan den maiatzean parte hartu zuten hainbat triatletarengako leptospirosis infekzio existentziaren Bilboko komunikabideetako informazioak, eztabaida bizia eragin du Bilboko ibai-ibilbidearen erabileren inguruan.

© 2017 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Introducción

La primera cuestión que se plantea es analizar la forma en que se ha presentado la noticia. En teoría, se nos presenta como una enfermedad vinculada a la contaminación por la orina de las ratas, pero el problema es mucho más complejo, pudiendo estar implicadas otras especies animales. Los humanos infectados también pueden liberar leptospiras al medio ambiente.

Otra cuestión que no resulta baladí, es la referente al control de calidad del agua de la Ría y la competencia para ejercer dicho control. La información que se hizo pública en los medios el día 26 de junio, según la cual nadie es competente ni tiene la responsabilidad de dicho control, generó cierta confusión. Durante años, distintas instituciones vizcaínas se han felicitado por la mejoría medioambiental y por la buena calidad de nuestra Ría. Sin embargo, ahora que había un problema potencial, daba la sensación de que nadie ha medido nada o mide nada. Y, una vez más, el Ayuntamiento se queda como único responsable, comprometido para dar una respuesta a la ciudadanía ahora y en el futuro.

Algo sobre la leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad producida por bacterias del género *Leptospira* (Figura 1), alguna de cuyos tipos o serovares tiene carácter zoonótico, común al hombre y animales no humanos. Son bacterias aerobias, helicoidales, con extremos que terminan en forma de ganchos y unas 6 a 20 micras de largo por 0,1 micras de ancho. Se reconocen dos especies principales, una de ellas patógena para hombres y animales y otra de forma libre, no vinculada a infecciones patógenas.

Lo primero que cabe decir es que la leptospirosis es una enfermedad bien conocida por los veterinarios, especialmente por aquellos que trabajan con animales de compañía, y no tan conocida por los médicos, porque su prevalencia en los humanos, en nuestro medio, es realmente escasa y porque en muchas ocasiones la infección cursa de forma asintomática o con una sintomatología muy benigna.

Es importante recordar que la vía de infección más común es la indirecta, a través de aguas, suelo y alimentos contaminados por orina de animales infectados que penetran a través de abrasiones o escoriaciones en la piel, y de las mucosas bucal, nasal y conjuntival. Los aerosoles formados por las orinas de los animales en ambientes con gran concentración de individuos pueden vehicular listerias. Las aguas de los cauces fluviales tras lluvias torrenciales y/o inundaciones pueden portar mayor concentración de este y otros gérmenes.

La aparición de leptospirosis en los humanos tiene mucho que ver con las condiciones higiénicas del medio. Por eso, no es de extrañar que en muchos casos la leptospirosis humana tiene carácter de enfermedad profesional. Así, es conocida con nombres que la vinculan a actividades profesionales, como la "enfermedad de los porqueros", "enfermedad de los arrozales", "fiebre de los cañaverales"... Por lo tanto, es evidente que la presencia de bacterias del género *Leptospira* no es rara en medios acuáticos en los que puede haber restos orgánicos pro-

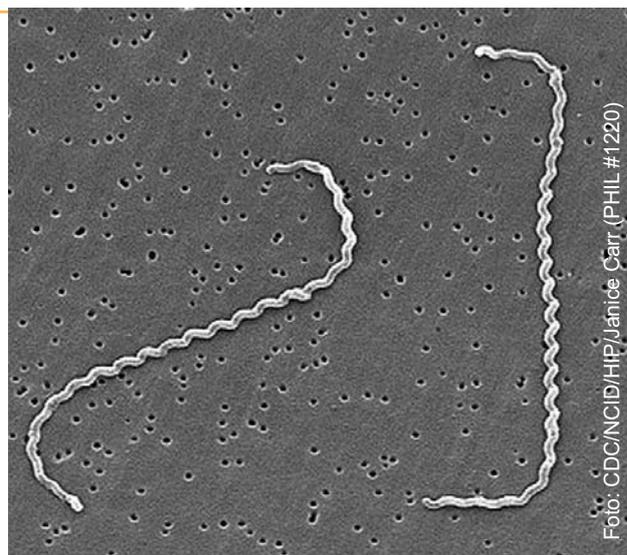


Foto: CDC/NCID/HP/Janide Carr. (PHIL #1220)

Figura 1. Micrografía de barrido de *Leptospira interrogans*.

cedentes de distintos animales, y fundamentalmente contaminadas con orinas de tales animales. Con todo, en nuestras latitudes, la aparición de leptospirosis humana tiene carácter esporádico.

Los animales silvestres pueden contribuir al mantenimiento de la leptospirosis, especialmente aquellos que tienen infecciones más largas y que apenas padecen la enfermedad, como en el caso de las ratas.

En términos generales, es más frecuente en las zonas más cálidas, como en el Levante español. Es necesario elaborar estudios epidemiológicos fiables que permitan establecer las diferencias regionales, y la influencia de los cambios climatológicos en la presencia de esta bacteria en nuestras aguas. En cuanto a la leptospirosis humana, insistimos en la importancia del componente profesional, hecho éste que se corrobora con algunos estudios epidemiológicos donde están identificados como grupos de riesgo granjeros, empleados de mataderos, veterinarios, médicos, etc. De hecho, la mayor prevalencia en algunas comunidades autónomas como la valenciana se vincula a actividades profesionales específicas, como es el caso de los cultivadores de arroz. Por lo tanto, cualquier actividad que suponga un contacto prolongado de la piel con aguas potencialmente contaminadas supone un cierto riesgo, en función del grado de contaminación, superficie expuesta, estado de salud de cada persona, etc.

La sintomatología de la leptospirosis es generalmente benigna, tanto en los humanos como en los animales de granja. En los humanos, esta patología puede ser grave, con importantes afectaciones renales, pero suponen un porcentaje muy pequeño del total de casos que se presentan. En los perros, la clínica puede presentarse de forma más evidente, pero igualmente cursa de forma silente en muchas ocasiones. Los animales infectados pueden contaminar el medio con su orina y permitir que la bacteria se mantenga en el ambiente.

El tratamiento de esta patología se realiza con diferentes antibióticos, penicilinas o/y tetraciclinas, siendo la prevención esencial para el abordaje de esta zoonosis. El uso de vacunas es posible pero, sin embargo, no está

generalizado, porque su eficacia no es total y porque su uso presenta riesgo de daños colaterales. Las estrategias vacunales han de adaptarse a los cambios de serovares que pueden aparecer en el medio y, por lo tanto, en las infecciones. Por ello, la prevención se basa en la aplicación de medidas higiénicas evitando el contacto con fluidos contaminados o portadores del germen.

El mantenimiento de campañas de desratización es una condición necesaria para rebajar el riesgo de presencia de listeria en el medio. Sin embargo, no se puede pretender reducir la población de roedores por debajo de ciertos límites si no se modifican algunos hábitos y no se abordan mejoras estructurales de ciertos espacios, tanto públicos como privados. La mejor manera de regular la población de ratas es impedir su acceso al alimento y limitar así al máximo su capacidad reproductiva. Se puede considerar que en Bilbao, las mejoras en la infraestructura de los sistemas de gestión de aguas residuales y de la recogida de basuras han limitado notablemente la población de estos roedores y los peligros asociados a la misma. Aun así, deben mantenerse las campañas de desratización de forma sistemática.

La leptospirosis es una enfermedad de declaración obligatoria. En el País Vasco, el Sistema de Información Microbiológica de la Comunidad Autónoma del País Vasco (SIMCAPV), creado mediante el Decreto 312/1996 del Gobierno Vasco, tiene como objetivo recoger datos sobre la patología infecciosa en la CAPV confirmada siempre en el laboratorio, de acuerdo a una lista establecida previamente, en la que figura la Leptospira.

El caso concreto de las zonas de baño. La Ría de Bilbao

Está claro que el desarrollo de actividades profesionales o lúdicas en medios acuáticos contaminados con Leptos-

pira supone un riesgo de posible contacto con este germen. En consecuencia, cualquier actividad que se desarrolle en tal tipo de aguas, debe limitarse al máximo en tiempo y superficie de contacto, medidas higiénicas adicionales como la ducha a presión con agua potable, etc.

La calificación de un agua como apta para baño no depende exclusivamente de la presencia o no de esta bacteria. Existen una serie de microorganismos indicadores de la posible presencia de contaminación fecal que sirven para valorar la calidad microbiológica de un agua para el baño. La sistematización del análisis de esta bacteria y otras bacterias patógenas no resulta fácil, ni tiene sentido en las zonas de baño, que ya se han caracterizado como tales. El mantenimiento de información sobre la calidad de aguas de baño en cursos fluviales, playas y piscinas está programado y protocolizado, como ocurre con otros controles sanitarios.

Respecto a la Ría de Bilbao (Figura 2), no parece lógico que falte un histórico de resultados analíticos sobre la calidad de agua de la Ría. La prensa bilbaína se ha hecho eco en determinados momentos de la existencia de estudios y de cierto seguimiento analítico, (Véase por ejemplo el diario El Correo de ocho de julio de 2012 o las referencias al aumento de la diversidad biológica de la Ría en http://www.ehu.eus/es/content/-/asset-publisher/W6wn/content/n_20170113-investigacion-ibon-uriarte) si bien en tales estudios no tiene por qué haber un seguimiento específico de determinados patógenos como la Leptospira.

La Ría de Bilbao es un sistema complejo, en el que hay aportes de aguas fluviales y marinas que proceden de entornos no necesariamente libres de gérmenes patógenos. Por lo tanto, es difícil pensar que un entorno como la Ría cumpla los requisitos exigidos para el agua de baño. Por otra parte, faltan estudios exhaustivos de



Figura 2. Imagen del Museo Guggenheim, de la Ría de Bilbao y del paseo de Abandoibarra, desde uno de los numerosos puentes que cruzan el curso fluvial de Bilbao.

la situación de los fondos de la Ría en sus distintas localizaciones, siendo de esperar que todavía puedan presentarse en determinadas circunstancias contaminantes de tipo químico que procedan de los propios lodos de la Ría. Por tanto, no es fácil que un espacio como la Ría pueda ser considerado como apto para el baño con carácter general, y mucho menos a lo largo de todo su curso. Además, probablemente sea así en los próximos años, aunque es necesario disponer de más información para hacer una valoración más fiable.

A modo de conclusión

La Ría es un espacio que está siendo utilizado por muchas personas, y las referencias a infecciones por Lep-

tospira se han limitado a una actividad muy concreta, en un momento muy concreto del año, y en unas circunstancias climatológicas no habituales para esa época del año, sin que se haya confirmado analíticamente la presencia del germen en sus aguas.

Con todo, estos datos, junto con toda la información existente y la que se obtenga en un futuro, han de tenerse en cuenta en la programación de futuras actuaciones en la Ría.

En cualquier caso, la población bilbaína no debería renunciar a disfrutar de uno de sus espacios más emblemáticos, aunque sea necesario conocer los riesgos antes de determinar las actuaciones a desarrollar en este espacio.

NOTA DE SEGURIDAD



Gac Med Bilbao. 2017;114(3):136

Riesgo de formación de depósitos cerebrales asociado a la administración de agentes con gadolinio: actualización

Risk of brain deposit formation associated with the administration of gadolinium contrast agents: update of the information

Gadoliniozko kontraste agenteen erabilpenarekin lotutako garuneko metaketen sortze arriskua: informazioaren egunaratzea

Fecha de publicación

11 de julio de 2017.

Categoría

Medicamentos de uso humano, seguridad.

Referencia

MUH (FV), 7/2017.

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_07-2017-Gadolinio.pdf.

Nota informativa

Como continuación de la nota informativa MUH (FV), 2/2017, la AEMPS informa sobre la actualización de las recomendaciones después de la reexaminación de la información sobre este asunto llevada a cabo por el PRAC.

Tras la reexaminación de los datos disponibles, se ha considerado, que dentro del grupo de los contrastes con gadolinio, tanto el ácido gadobénico (Multihance) como el ácido gadoxético (Primovist), tienen utilidad específica para la visualización de imágenes hepáticas, en particular cuando se trata de lesiones poco vascularizadas que no podrían ser estudiadas adecuadamente con otros agentes de contraste.

Por ello, el PRAC en su reunión de julio de 2017 ha

recomendado que el ácido gadobénico (Multihance) se mantenga autorizado exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas. Previamente, en marzo de 2017 había recomendado suspender su autorización de comercialización, así como la de otros contrastes con gadolinio de tipo lineal. El resto de recomendaciones establecidas en marzo de 2017 se mantienen inalteradas.

En consecuencia, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que ácido gadobénico (Multihance) se utilice exclusivamente para la visualización de imágenes hepáticas.

Las recomendaciones del PRAC deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa una vez publicada esta Decisión o en el caso de que nueva información así lo requiriese.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) del SEFV-H, pudiéndose realizar a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificaram.es>.

El Museo Vasco de Historia de la Medicina ya tiene presencia en Internet

www.ehu.es

Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Museo Vasco de Historia de la Medicina y de la Ciencia

Inicio euskara español english Campus Álava | Campus Bizkaia | Campus Gipuzkoa

Perfiles | Estudios | Estructura UPV/EHU | Investigación | Acceso a la Universidad | Áreas temáticas | Servicios | Directorio | Intranet

Buscar

» Inicio Museo Vasco de Historia de la Medicina y de la Ciencia (MHM)

- Información general
- Exposición Permanente
- Exposiciones Virtuales
- Publicaciones del Museo
- Otras publicaciones
- Links Museología Médica

Museo Vasco de Historia de la Medicina

Accesibilidad | Información Legal | Contacto | Mapa Web | Ayuda

UPV/EHU

Información general, exposición permanente, exposiciones virtuales, publicaciones del Museo, enlaces de museología médica, etc.

Visítalo en:

<http://www.bizkaia.ehu.es/p209-shmhmhm/es/>

Museo Vasco de Historia de la Medicina. UPV/EHU. Campus de Leioa (Bizkaia).
Tel.: (34) 946 012 790 / (34) 946 012 270. Correo electrónico: museomed@ehu.es
Visitas: de lunes a viernes, de 8:00 a 14:00 h en periodo lectivo (visitas concertadas).

¿Quieres ser académico?

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

WWW.ACMBILBAO.ORG

The image shows a screenshot of the website www.acmbilbao.org. The browser address bar shows the URL. The website header includes the logo of the Academia de Ciencias Médicas de Bilbao and the text "Academia de Ciencias Médicas de Bilbao". There are navigation links for "Identificate", "Contactar", and "Mapa web". A search bar is present with the text "Escriba las palabras clave ..." and a "Buscar" button. Below the header is a red navigation bar with links: "La Academia", "Gaceta Médica de Bilbao", "Noticias y Agenda", "Formación", "Secciones y Sociedades", "Pacientes", and "Documentación". The main content area features a large image of a person holding a clipboard with the Academia's logo and the text "Academia de Ciencias Médicas de Bilbao" and "LET'S KEEP IN TOUCH". Below this image is a "COMUNICADOS Y NOTICIAS" section with several news items. A large, pixelated hand cursor is pointing towards the registration area. To the right of the main content, there are two buttons: a teal one labeled "REGISTRATE" with the text "Si ya eres académico" above it, and a dark grey one labeled "INSCRÍBETE" with the text "Si quieres ser académico" above it. A red starburst graphic is overlaid on the bottom right of the screenshot, containing the text "CUOTA REDUCIDA DEL 50% PARA ESTUDIANTES". At the bottom of the website, there is a "Patrocinada por:" section with logos for IMQ, EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO, and Bilbao, and a "Contacto" section with a "Nombre" input field.

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

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